

THESIS

MUNICH

1966

**Methodische Untersuchungen zur
Haarstatusbestimmung am Beispiel
des oestrogenbedingten Haarausfalls
bei weiblichen Meerschweinchen**

FRITZ ELCHLEPP

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154016_0154

Aus der dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München

Kommissar, Direktor: Prof. Dr. C. G. Schirren

METHODISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR HAARSTATUSBESTIM-
MUNG AM BEISPIEL DES OESTROGENBEDINGTEN HAARAUS-
FALLS BEI WEIBLICHEN MEERSCHWEINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
FRITZ ELCHLEPP
aus München

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. H. J. Bandmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. C. G. Schirren

Dekan: Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 7. 1966

Inhaltsverzeichnis

- A. Literaturübersicht und Problemstellung
 - I. Der Haarzyklus bei Mensch und Tier
 - II. Der Einfluß der Gravidität auf das Haarwachstum
 - III. Der Einfluß der Geschlechtshormone auf den Haarwuchs
 - 1. Die Androgene
 - 2. Die Oestrogene
 - a) Lokale Anwendung
 - b) Systemische Anwendung
 - 3. Progesteron
 - IV. Der Einfluß der Adenohypophyse
 - V. Der Einfluß der Nebennierenrinde und ihrer Hormone
 - 1. Lokale Anwendung
 - 2. Systemische Anwendung
 - 3. Der Haarwuchs nach Adrenektomie
- B. Eigene Untersuchungen:
 - I. Methodik
 - 1. Haarwurzelstatus
 - 2. Quantitative Erfassung des Haarwurzelstatus
 - 3. Versuchsanordnung
 - a) Trächtige Tiere
 - b) Oestrogen Vorversuch
 - c) Oestrogen Hauptversuch
 - d) Oestrogen-Progesteron Versuch
 - II. Ergebnisse
 - 1. Trächtige Tiere
 - 2. Oestrogen Versuche
 - a) Vorversuch (relativer Haarstatus)
 - b) Hauptversuch (absoluter Haarstatus)

3. Oestrogen-Progesteron Versuch

4. Progesteron Versuch

5. Histologische Praeparate

III. Statistischer Teil

1. Zahlenmaterial

2. Prüfung der Verteilungen

3. Zur Verlässlichkeit des relativen Haarstatus

a) Der Vertrauensbereich des relativen Haarstatus

4. Die praktische Anwendung der Methode am Menschen

C. Diskussion

I. Die normale Haarfollikelaktivität beim Meerschweinchen

II. Die Follikelaktivität unter dem Einfluß der Schwangerschaft

III. Mögliche pathophysiologische Wirkungsmechanismen

1. Stoffwechselbelastung durch die Feten

2. Hormonelle Faktoren

a) Oestrogene

b) Progesteron

c) Einflüsse über das Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrindensystem

IV. Die Follikelaktivität unter Oestrogenbehandlung

V. Mögliche Wirkungsmechanismen der Oestrogene

1. Bei lokaler Anwendung

a) Beeinflussung der Haarfollikel über das Gefäß-Bindegewebs-system

b) Direkter zytotoxischer Effekt

2. Bei systemischer Anwendung

a) Einflußnahme über das Gefäß-Bindegewebs-system

b) Einflußnahme über vegetative Nervenfasern

c) Beeinflussung der mitotischen Aktivität

3. Veränderung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems unter Oestrogenbehandlung

a) Die Nebennieren

b) Die Hypophyse

4. Wirkung der Oestrogene bei adrenektomierten Tieren
 5. Wirkung der NNR-Hormone auf den Haarwuchs
 6. Oestrogene und NNR-Hormone im Stoffwechselgeschehen
-
- VI. Schlußbemerkung zum Effluvium post partum beim Tier
 - VII. Kritische Wertung des Haarstatus als Untersuchungsmethode
-
- D. Zusammenfassung
 - E. Literaturverzeichnis
 - F. Lebenslauf

A. LITERATURÜBERSICHT UND PROBLEMSTELLUNG

Das Kopfhaar ist ein Charakteristikum des Menschen, dem häufig Schmuckwert beigemessen wird. Auch aus diesem Grund hat die klinisch-physiologische Forschung der Untersuchung von Faktoren, die den Haarwuchs beeinflussen, ein umfangreiches Programm gewidmet; denn nur bei genauer Kenntnis ursächlich wirkender Faktoren wäre es möglich, eine gezielte Therapie gegen "Haarausfall" zu betreiben. Weshalb gerade Beziehungen zwischen hormonellem Geschehen und Haarwuchs stets in den Mittelpunkt dieser Untersuchungen gestellt wurden, läßt sich zwanglos aus folgenden allgemein klinischen Erfahrungen ableiten:

1. Bei vielen Frauen tritt einige Wochen post partum ein verstärkter Ausfall des Kopfhaares ein.
2. Glatzenbildung wird fast ausschließlich bei Männern beobachtet.
3. Sehr viele Erkrankungen des endokrinen Systems, speziell Störungen im Bereich der Sexualhormone gehen mit Veränderungen des Haarwuchses einher.

I. Der Haarzyklus bei Mensch und Tier

Zur Begriffsklärung seien an dieser Stelle einige Bemerkungen zur Physiologie des Haarwuchses vorangestellt.

Bei Wildtieren mittlerer und arktischer Breiten findet ein periodischer Haarwechsel statt (BOSSE 1963), der von der Photoperiodik und damit von der Jahreszeit und vom Sexualzyklus bestimmt wird (BOSSE 1963, EBLING 1965).

Haustiere haben überwiegend einen periodischen Haarwechsel, daneben aber auch einen kontinuierlichen (BOSSE 1963) (Meerschweinchen, Katze (FLESCH 1961)).

Der Mensch zeigt ebenfalls einen kontinuierlichen Haarwechsel (BOSSE 1963; BOSSE UND BURZYNSKI 1964; EBLING 1965; FLESCH 1961; KIM UND M. 1962; LYNFIELD 1960). Beim kontinuierlichen Haarwechsel sind die benachbarten Haarfollikel weitgehend unabhängig voneinander, d. h. der Haarzyklus ist nicht

synchronisiert (EBLING 1965; FLESCH 1961; KIM UND M. 1962; LYNFIELD 1960). Beim synchronisierten Haarzyklus dagegen sind innerhalb eines begrenzten Hautareals alle Follikel in ein und derselben Phase (DRY 1926; EBLING 1965; FLESCH 1961).

Der Haarzyklus läßt sich in drei Stadien oder Phasen unterteilen:

1. Anagenphase
2. Katagenphase
3. Telogenphase.

Das Anagenstadium umfaßt die Zeit, während der das Haar wächst. Das Katagenstadium ist die Übergangsphase zwischen wachsendem Haar und Ruhehaar; das Wachstum des Haares sistiert und es folgt die Umbildung in das Ruhe- oder Kolbenhaar (engl. club hair). Das Telogen schließlich stellt die Ruhephase dar, der nach einiger Zeit der Ausfall des betreffenden Haares folgt.

Zur Charakterisierung der einzelnen Stadien dient das mikroskopische Bild der Haarwurzel. Sie ist im Anagen lang und spatelförmig, im Telogen -von der Art abhängig- mehr oder weniger trommelschlegelförmig. Ausführlichere Beschreibungen hierzu siehe bei BARGMANN (1959), DRY (1926), FLESCH (1961), KLIGMAN (1959), SCHWANTZ (1937), und WITZEL und BRAUN-FALCO (1963).

Die Phase, die innerhalb des Haarzyklus besonders interessant ist, ist das Anagen. Es umfaßt die Zeit aktiver Entwicklung und ist damit für Störungen anfällig. Das Katagen- und Telogenstadium stellen dagegen "inerte" Phasen dar, "in denen sich das Haar auf einen undifferenzierten Zustand zurückzieht, der dem primären Epithelstrang der embryonalen Haarentwicklung gleicht" (KLIGMAN 1961). Obwohl die Haarwurzel ein Hautanhangsgebilde ist, ist das Muster ihrer mitotischen Aktivität von dem der Epidermis völlig verschieden. Auf Grund der ständigen mechanischen Abschilferung muß der Zellersatz und damit die mitotische Aktivität der Epidermis insgesamt kontinuierlich sein. Leicht modulierend wirken Tag- und Nachtrhythmus und hormonelle Rhythmen. Ganz anders bei der Haarwurzel: Ist ein Haar zu Verlust gegangen, muß im Normalfall in einer "explosionsartigen" Anstrengung die Produktion eines neuen einsetzen. Die mitotische

Aktivität kommt sprunghaft in Gang und dauert so lange, bis das Haar seine definitive Länge erreicht hat, um dann fast ebenso abrupt zur Ruhe zu kommen, wenn das Telogenstadium erreicht ist. Im Anagen ist die mitotische Aktivität beträchtlich: Jede Matrixzelle teilt sich einmal innerhalb von 13 Stunden (BULLOUGH UND LAURENCE 1958). Jede Mitose ist innerhalb von 15 - 30 Minuten abgeschlossen (BULLOUGH UND LAURENCE 1958). Dabei wird jede einmal in Gang gekommene Mitose ordnungsgemäß zu Ende geführt, auch wenn während des Teilungsvorgangs eine so gravierende Stoffwechselstörung statt hat, wie etwa die Unterbrechung der Nährstoffzufuhr. Man muß also eine Antephase postulieren, in der die zur Teilung nötige Energie angehäuft wird (BULLOUGH UND LAURENCE 1958). Um diese gewaltige Stoffwechselanstrengung zu stören, bedarf es wahrscheinlich keiner zu kräftigen Noxen. Da praktisch alle Hormone in irgend einer Weise in den Stoffwechsel eingreifen, darf man wohl annehmen, daß sie im Stande sind, den Haarzyklus zu beeinflussen.

Mäuse haben einen wellenförmig synchronisierten Haarzyklus (DANNEEL UND KAHLO 1947; DRY 1926; FLESC 1961), mit einer Gesamtdauer von etwa 30 Tagen, wobei das Anagenstadium vom 1. bis 17. Tag, das Katagenstadium vom 17. bis 20. Tag und die Telogenphase vom 20. bis 30. Tag dauert (DRY 1926). Ein Follikel kann bis zu 4 Telogenhaare enthalten (DRY 1926), was bedeutet, daß das neuwachsende Haar das alte Telogenhaar nicht notwendigerweise aus dem Follikel ausstoßen muß. Ein Haar kann also durchaus über den 30. Tag hinaus erhalten bleiben. Der Haarwechsel folgt einem genauen Muster, in dem sich bis zu 3 Haargenerationen überlappen können. Im allgemeinen nimmt jede Haarwelle ihren Ausgang von der Halsgegend und schreitet gegen den Schwanz fort (DANNEEL UND KAHLO 1947). Während der Anagenphase des Haares scheinen auch andere epitheliale Strukturen in der Haut, nämlich Epidermis und Talgdrüsen in ihrem Wachstum angeregt zu werden; Epidermisdicke und Größe der Talgdrüsen nehmen zu (FLESC 1961). Außerdem korreliert die mitotische Aktivität in der Epidermis wahrscheinlich mit dem Sexualzyklus. Am 3. Tag des Dioestrus hat sie angeblich ihren Höhepunkt, um gegen Prooestrus abzufallen und zum 1. bis 2. Tag des Oestrus wieder zuzunehmen (BULLOUGH 1949).

Trotz einer Zunahme der Epidermisdicke und der Talgdrüsengröße im Pro-oestrus konnte bei Ratten keine korrespondierende Belebung der mitotischen Aktivität nachgewiesen werden (CARTER 1953; EBLING 1953). Die Ratte hat wie die Maus einen wellenförmig synchronisierten Haarzyklus (EBLING 1965; FLESCH 1961). Seine Dauer - vom Durchbruch durch die Haut bis zum Ausfall des Haares - wird je nach Körperregion verschieden angegeben: Flanke 28 Tage (Anagen u. Telogen je 14 Tage), Rücken ca. 6 Wochen (Anagen 8 Tage, Telogen 8 Wochen) (JOHNSON 1958a). Während des Anagen findet man auch bei Ratten eine Dickenzunahme der Epidermis und ein Größerwerden der Talgdrüsen (FLESCH 1961).

Bei Ratten und Mäusen ist der Haarzyklus also kein isoliertes Phänomen, sondern eher als Teil eines "Hautzyklus" aufzufassen (FLESCH 1961). Bei Untersuchungen über die Wirkung von einzelnen Faktoren auf den Haarwuchs wird man diese Tatsache berücksichtigen müssen und Veränderungen der Epidermis und der Talgdrüsen zweckmäßigerweise mitbewerten.

Das Meerschweinchen hat ähnlich dem Menschen einen nicht synchronisierten Haarzyklus (BOSSE UND KOSTANECKI 1964; BOSSE UND BURZYNSKI 1964; EBLING 1965; KIM UND M. 1962). Jeder Follikel ist bezüglich seiner Phase unbeeinflusst von den benachbarten (EBLING 1965; FLESCH 1961; KIM UND M. 1962). Bei der Geburt stehen alle Haare im Anagen. Ab der 2. Woche nehmen die Telogenhaare am Rumpf laufend zu und erreichen nach 13 Wochen einen Anteil von durchschnittlich 46 % (BOSSE UND KOSTANECKI 1964). Anders verhalten sich die Haare am Kopf. Hier geht die Telogenisation bedeutend schneller vor sich. Es findet sich bereits nach 2 Wochen eine Telogenzahl von 95 (BOSSE UND BURZYNSKI 1964). Die Durchschnittswerte für erwachsene Böcke und nicht trächtige Weibchen werden für den Rumpf mit 73 ± 8 % (BOSSE UND KOSTANECKI 1964), 80 - 86 % (BOSSE UND BURZYNSKI 1964) und 70 - 75 % (DAWSON 1930a) Telogenhaaren angegeben. Der Kopf scheint mit 93 - 94 % höher telogenisiert zu sein (BOSSE UND BURZYNSKI 1964). Diese verschiedenen Angaben dürften z. T. damit zusammenhängen, daß der Telogenanteil mit zunehmendem Alter ansteigt (BOSSE UND BURZYNSKI 1964; STRANGEWAYS 1933a). Die Dauer des Haarzyklus wird beim Meerschweinchen auf durchschnitt-

lich 16 Wochen geschätzt (Anagen im Mittel 4 Wochen, Telogen 11 - 14 Wochen) (DAWSON 1930a). Im Hinblick auf verschiedene Versuchsanordnungen ist es wichtig, daß topographisch-anatomisch entsprechende Körperregionen in Bezug auf Wachstumsrate und Anagen/Telogen-Verhältnis offenbar übereinstimmende Werte ergeben (STRANGEWAYS 1933a).

Der Mensch weist ebenfalls einen unsynchronisierten Haarzyklus auf (BOSSE, 1963; BOSSE UND BURZYNSKI 1964; EBLING 1965; FLESCH 1961; KIM UND M. 1962; LYNFIELD 1960). Allerdings ist zu beachten, daß sich die Zyklusdauer des menschlichen Kopfhaares nach Jahren bemißt. Die Anagenphase wird über mehrere Jahre aufrechterhalten, die Telogenphase dauert einige Monate (KLIGMAN 1959; LYNFIELD 1960). Konkrete Zahlenangaben lauten auf 2-7 Jahre bzw. 4 Monate (EBLING 1965) und 2-3 Wochen für das Katagenstadium (KLIGMAN 1959). Das Anagenhaar ist also, wie schon gesagt, die Dauerform des menschlichen Kopfhaares. Normalwerte für das Anagen/Telogen-Verhältnis werden mit rund 85/15 angegeben (KLIGMAN 1961; WITZEL UND BRAUN-FALCO 1963).

Dem Meerschweinchen sollte bei Versuchen zur Physiologie und Pathophysiologie des Haarwuchses gegenüber Versuchstieren mit synchronisiertem Haarzyklus der Vorzug gegeben werden, da sich auf Grund der physiologischen Voraussetzungen eine bessere Vergleichsmöglichkeit zum Menschen ergibt (BOSSE UND KOSTANECKI 1964; BOSSE UND BURZYNSKI 1964; KIM UND M. 1962). Man muß sich dabei nur bewußt bleiben, daß ein schnellerer Wechsel zwischen Anagen- und Telogenphase wie er beim Meerschweinchen vorliegt, gegenüber verschiedenen Einflüssen ausgleichend und damit u. U. verfälschend wirken kann. Eine kritiklose Übertragung von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen verbietet sich ja ohnehin.

II. Der Einfluß der Gravidität auf das Haarwachstum

In Bezug auf den Einfluß der Gravidität auf den Haarwuchs stimmen Ergebnisse aus Tierversuchen und Beobachtungen, die am Menschen gewonnen wurden,

weitgehend überein. Alle Untersucher finden ein Sistieren des spontanen Haarwachstums und/oder einen verstärkten Haarausfall postpartal.

Beim Meerschweinchen kommt es während der zweiten Hälfte der Tragzeit zu einem Absinken der Haarfollikelaktivität, mit anderen Worten zu einer Zunahme des Anteils der Telogenhaare, der 1 - 2 Wochen post partum mit 90 - 100 % sein Maximum erreicht (BOSSE 1964; BOSSE UND BURZYNSKI 1964; DAWSON 1930 und 1933). Andere Arbeiten sprechen davon, daß der Haarwuchs fast völlig zum Stillstand kommt (STRANGEWAYS 1933a und 1933b) oder daß epilierte Hautareale kahl bleiben (HENSEL 1939). 1 bis 3 Wochen nach dem Partus tritt bei einigen Tieren ein bemerkenswerter Haarausfall an Kruppe und Bauch auf (BOSSE 1963; DAWSON 1930b, 1933; STRANGEWAYS 1933b). Dieses Effluvium ist gefolgt von einem Anstieg der Follikelaktivität, mit einem maximalen Anteil der Anagenhaare in der 4. bis 6. Woche post partum (BOSSE UND KOSTANECKI 1964; DAWSON 1930b, 1933; STRANGEWAYS 1933b).

Die Angaben bezüglich des Zeitpunkts, zu dem wieder normale Anteilswerte für Anagen- bzw. Telogenhaare gefunden werden, schwanken zwischen 4 - 5 Wochen (DAWSON 1930b, 1933) und 11 Wochen post partum. (BOSSE UND KOSTANECKI 1964; STRANGEWAYS 1933b)

Grundsätzlich die gleichen Befunde liegen für das Verhalten des Haarwuchses bei trächtigen heterozygot atrichotischen Mäusen vor (DANNEEL UND KAHLO 1947; LEBEDINSKY UND DAUVART 1927). Diese Mäuse zeigen normalerweise einen periodischen Haarwechsel, bei dem etwa alle 20 Tage von der Halsgegend eine Haarwuchswelle ausgeht und sich gegen den Schwanz zu ausbreitet. Die Dauer dieser Wellen ist verschieden.

Die erste Welle nach der Geburt ist innerhalb von 8 Tagen vollendet, die zweite innerhalb von 23 Tagen, die dritte innerhalb von 36 Tagen. Die vierte und alle folgenden dauern über 60 Tage (DANNEEL UND KAHLO 1947). Werden die Mäuse trächtig, so wird der rhythmische Ablauf des Haarwechsels gestört: Die Haarwellen verebben, sie breiten sich nicht mehr aus. Zum Zeitpunkt der Geburt

sind die Muttertiere dann völlig kahl (DANNEEL UND KAHLO 1947; LEBEDINSKY UND DAUVART 1927). 8 - 14 Tage post partum setzt das rhythmische Haarwachstum wieder ein und zwar in einem Muster, das dem neugeborener Mäuse entspricht (DANNEEL UND KAHLO 1947). Die Follikelaktivität ist also postpartal gesteigert.

Bei Ratten ist das spontane Haarwachstum während Trächtigkeit und Laktationsperiode ebenfalls gehemmt. Nach Abschluß der Laktation ist der nächste Haarzyklus deutlich beschleunigt. Säugt das Muttertier ihre Jungen nicht, beginnen die Haare sehr bald nach dem Partus reichlich nachzuwachsen (MOHN 1958). Weniger deutlich ist der Einfluß der Trächtigkeit auf den Haarwuchs beim Kaninchen. Allerdings muß auch hier eine Lockerung der Haare ante partum angenommen werden, da sich das Muttertier aus dem Bauchfell Haarflocken auszupft, die es zum Nestbau verwendet. Dasselbe Verhalten kann auch bei Pseudogravidität nachgewiesen werden (HAMMOND UND MARSHALL 1925). Im Versuch läßt sich die Lockerung der Haare am Ende der Tragzeit jedoch nicht nachweisen (SCHWANTITZ 1937).

Bei Frauen schließlich kommt es gegen Ende der Schwangerschaft nicht zu einem Haarwuchsstop, sondern zu einer Synchronisation des Haarzyklus in der Anagenphase, die man als Voraussetzung für den postpartalen Haarausfall ansehen muß (BOSSE UND KOSTANECKI 1964). Im 3. Trimenon beträgt der durchschnittliche Telogenanteil nach LYNFIELD (1960) nur noch 5 %. Einige Zeit nach dem Partus kam es bei mehreren Versuchspersonen zu Haarausfall verschiedener Intensität. Parallel dazu ging ein Ansteigen des Telogenprozentsatzes weit über das 11 %-Niveau (WITZEL UND BRAUN-FALCO 1963), das bei nichtschwangeren Vergleichspersonen gefunden wird (LYNFIELD 1960). Die tägliche Verlustrate im Effluvium postpartale wird mit 140 - 410 Haaren angegeben (KLIGMAN 1961).

Da die Gravidität im Hinblick auf das hormonelle Geschehen ein außerordentlich komplexer Vorgang ist, gilt die nächste Frage dem Einfluß, den die in Frage kommenden Hormone auf den Haarzyklus ausüben.

III. Der Einfluß der Geschlechtshormone auf den Haarwuchs

Unter physiologischen Bedingungen lassen sich im allgemeinen beim Versuchstier (Ratte, Meerschweinchen) keine Geschlechtsunterschiede bezüglich Behaarung, Wachstums- und Regenerationsrate feststellen (BOSSE UND BURZYNSKI 1964; DAWSON 1930a; STRANGEWAYS 1933a). Wenn Abweichungen gefunden wurden (DAWSON 1933; EBLING 1965; JOHNSON 1958a; MOHN 1958), sind sie so geringfügig, daß sie einer Prüfung auf Signifikanz kaum standhalten dürften. Immerhin besteht bei weiblichen Ratten eine Tendenz zur Verzögerung des 2. Haarzyklus (JOHNSON 1958a; MOHN 1958), die wahrscheinlich auf einer geringen Verlängerung der Anagenphase beruht (EBLING 1965). Die 2. Haarwelle beginnt bei männlichen Ratten 8 1/2 Wochen, bei weiblichen 9 Wochen nach der Geburt (JOHNSON 1958a). Da bei kastrierten männlichen und weiblichen Meerschweinchen die durchschnittlichen wöchentlichen Haarwachstumsraten mit 4.86 bzw. 4.84 mm gleich sind, bei männlichen jungfräulichen bzw. Zuchttieren die Wachstumsraten dagegen jeweils höher liegen als bei den entsprechenden weiblichen Tieren, wurde angenommen, daß das Ovar den Haarwuchs hemmt (DAWSON 1933). Die Differenzen sind allerdings mit 5.20 bzw. 4.97 mm gegen 4.76 bzw. 4.79 mm recht gering.

Beim Menschen und einzelnen Tierarten (z. B. Löwe) bestimmt das Geschlecht den Haarwuchs in mancher Beziehung mit. Die Differenzierung des Behaarungstyps beim Menschen unterliegt deutlich dem Einfluß der Sexualhormone (FLESCH 1961; RICHTER 1963). Aber auch das Capillitium ist davon betroffen. Für die Ausbildung der habituellen Glatze beim Mann wird allgemein der Einfluß von Androgenen verantwortlich gemacht. Dazu kommen selbstverständlich noch konstitutionelle Faktoren (FLESCH 1961; HAMILTON 1942; RICHTER 1963). Diese Theorie läßt sich gut durch folgende Beobachtungen stützen: Eunuchen haben keine Glatze, insbesondere dann nicht, wenn congenitaler Eunuchoidismus vorliegt, oder wenn die Orchiektomie vor der sexuellen Reife vorgenommen worden war (HAMILTON 1942). Unter Substitutionstherapie kommt es teilweise zu einem Haarausfall, der genau dem Muster der normalen Glatzenbildung entspricht

(HAMILTON 1942). Androgenüberproduktion z. B. bei Arrhenoblastom führt auch bei Frauen zum Haarausfall am Kopf und zusätzlich zur Ausbildung eines männlichen Behaarungstyps (RICHTER 1963). Außerdem gibt es bei Frauen ein genaues Analogon zur männlichen Glatze - "male pattern alopecia" ("androgenetische Alopecie") - dessen Ursache ebenfalls eine erhöhte Androgenproduktion ist, (APOSTOLAKIS UND M. 1965). Auch bei normalbehaarten Menschen ist ein geringer Unterschied zu finden: Der durchschnittliche Anagenanteil bei Frauen ist 85 % gegenüber 80 % bei Männern (WITZEL UND BRAUN-FALCO 1963). Bei Männern findet man daneben eine Altersabhängigkeit des Anagenprozentsatzes - er ist bei älteren Probanden geringer als bei jungen (BOSSE im Druck; WITZEL UND BRAUN-FALCO 1963) - und eine Lokalisationsabhängigkeit: Die Scheitelmittle hat mit durchschnittlich 78 % den kleinsten Anteil. Bei Frauen kann man weder eine Alters- noch eine Lokalisationskorrelation sichern (WITZEL UND BRAUN-FALCO 1963).

1. Die Androgene

Implantate von Testosteron und Androsteron stören den Haarzyklus bei Ratten nicht. In der hier zitierten Versuchsreihe kam es allerdings bei einigen Albinoratten zu Haarverfärbungen ins Rötlichbraune, was der Autor darauf zurückführt, daß die verwendeten Ratten nicht reinrassig waren (FORBES 1942). Ebenso wenig wird die mitotische Aktivität der Epidermis bei Mäusen beeinflusst (BULLOUGH 1952b). Die Talgdrüsen von Albinoratten reagieren dagegen stark auf Testosteronmedikation, sie hyperplasieren. Die Größenzunahme gegenüber Talgdrüsen von unbehandelten Vergleichstieren beträgt 100 - 900 % bei einem Mittelwert von 400 % (HASKIN UND M. 1953). Seborrhoe und Akne wurden aus diesem Grund schon von HAMILTON (1942) auf Androgenwirkung zurückgeführt.

2. Die Oestrogene

Im Hinblick auf die Pathophysiologie des Effluvium postpartale haben die Oestrogene und das Progesteron in besonderem Maße das allgemeine Interesse

erregt. Nimmt doch die Produktion dieser beiden Hormone in der Schwangerschaft gewaltig zu. Bei Frauen steigt die Ausscheidung im 24-Std. -Harn gegen Ende der Schwangerschaft für Oestriol um das 1000-fache und für Pregnan diol auf das 10-fache des Normalwertes an (DOCUMENTA GEIGY 1953 und 1960). Experimentelle Arbeiten über die Wirkung der Oestrogene auf den Haarwuchs liegen vor:

- a) bei lokaler Anwendung
- b) bei systemischer Anwendung.

a) Lokale Anwendung

Bei lokaler Anwendung durch Auftragen einer alkoholischen Oestrogenlösung auf geschorene Hautpartien kann beim Meerschweinchen nur mit Dosen von $1/10 - 1/4$ Microgramm/die Oestradiol eine streng lokalisierte Unterdrückung des Haarwuchses erzielt werden. Dosen von 10 Microgramm/die rufen bereits eine generalisierte Hemmung hervor (WHITAKER 1956). Bei Ratten kommt es bei Dosen von 1 - 2 Microgramm/die Oestradiol oder Oestron über 10 Wochen zu einer kurzen Störung des Haarzyklus, die von einem exzessiven Wachstum gefolgt ist. Dosen über 5 Microgramm Oestradiol pro Tag bewirken einen generalisierten Wachstumsstopp (WHITAKER UND BAKER 1951). Diese Versuche zeigen, daß a) Oestrogene gut über die Cutis von Ratte und Meerschweinchen resorbiert werden und b), daß sie in sehr kleinen Dosen systemwirksam sind.

Nach Versuchen zur perkutanen Resorption von Oestrogenen an Menschen in zwei Fällen von gonadaler Dysgenese wurden mittels Biopsie folgende Beobachtungen gewonnen: Leichte Brüchigkeit der elastischen Fasern in der oberen Cutis, Erweiterung der oberflächlichen kleinen Gefäße, minimales Rundzelleninfiltrat und ein leichtes interstitielles Oedem in der subepidermalen Zone. Mehrere Schnitte ließen eine geringe Vergrößerung der Haarfollikel erkennen (GREENBLATT UND M. 1964).

b) Systemische Anwendung

Bei der Suche nach dem Faktor, der für die Unterbrechung des Haarzyklus

bei trächtigen atrichotischen Mäusen verantwortlich ist, stellte sich Oestrogen als unwirksam heraus. Der periodische Haarwechsel wurde durch s.c. Injektionen von 10 M. E. Oestradiol nicht gestört (DANNEEL UND KAHLO 1947). Diesen Ergebnissen stehen andere gegenüber, nach denen das Fell von normalen Mäusen nach langdauernder oraler Gabe von Progynon (10 oder 20 I. B. E./die über 5 - 17 Monate) schütter wurde und von alopecischen Regionen durchsetzt war (DANNER 1940). Interessant sind in diesem Zusammenhang auch die Untersuchungen über die mitotische Aktivität in der Epidermis der Maus nach Oestrogengaben: Es fand sich nach 2 Injektionen à 25 Microgramm Oestron in 24 Std. ein Anstieg der Mitoserate auf das 5-fache des Ausgangswertes; nach weiteren Injektionen ging die Mitosehäufigkeit jedoch auf subnormale Werte zurück (BULLOUGH 1949a, 1952). Die Zunahme der Mitosen war bereits 3 Stunden nach der Injektion bemerkenswert und stieg bis 6 Std. danach kontinuierlich an (BULLOUGH 1949b). Bei Beobachtung über längere Zeit nach Implantation von 0,5 mg Oestron nahm die Zahl der Mitosen laufend ab und erreichte nach 4 Wochen den Tiefstwert (BULLOUGH 1952). Untersuchungen über die Auswirkung systemischer Applikation von Oestrogenen auf den Haarwuchs von Ratten ergeben ein einheitliches Bild. Die einzelnen Autoren finden Haarwuchshemmung (BAKER UND WHITAKER 1949, HOOKER UND PFEIFFER 1942, 1943; INGLE UND BAKER 1951; JOHNSON 1958b), Haarwuchsstillstand (BAKER UND WHITAKER 1949; INGLE UND BAKER 1951) und Haarausfall (FORBES 1941; HOOKER UND PFEIFFER 1942, 1943; MARCHIONINI UND DRAESEKE 1938; ZONDEK 1936). Ein Geschlechtsunterschied in Bezug auf diese Reaktionen kann nicht festgestellt werden (FORBES 1942; HOOKER UND PFEIFFER 1942, 1943). Das Ausmaß der Störung des Haarzyklus scheint auch nicht von der Größe der zugeführten Dosis abhängig zu sein (FORBES 1942). Dennoch lassen sich graduelle Unterschiede der Störung aufzeigen. Es tritt z. T. eine mehr oder minder starke Hemmung ein, die sich darin äußert, daß nur noch in einzelnen Regionen ein schütterer Haarwuchs herrscht. Die einzelnen Haare sind kurz und dünn (BAKER UND WHITAKER 1949). Auf der anderen Seite liegen Arbeiten vor, nach denen es im Beginn der Behandlung zu einem Dichterwerden des Fells kommt, dann aber zu Haarausfall (MARCHIONINI UND DRAESEKE 1938). Die Hemmung, die durch Oestrogene auf den Haar-

wuchs ausgeübt wird, äußert sich darin, daß das Nachwachsen an geschorenen Hautstellen 3 mal so lange brauchte, wie bei nicht behandelten Tieren, (HOOKER UND PFEIFFER 1942) bzw., daß der spontane Haarzyklus verzögert war (JOHNSON 1958b; KOSTANEKI, BOSSE UND KREML-LAMPRECHT 1963). Als Ausdruck der völligen Unterdrückung des Haarwuchses fanden sich in histologischen Schnitten der Haut von Ratten, die über 9 Wochen täglich 40 Microgramm Oestradiol erhalten hatten, nur inaktive Follikel (INGLE UND BAKER 1951). Der Haarausfall manifestiert sich in diffusem Dünnerwerden des Fells (HOOKER UND PFEIFFER 1942, 1943), oder fleckförmigen alopecischen Regionen (HOOKER UND PFEIFFER 1943; MARCHIONINI UND DRAESEKE 1938) speziell an Flanken, Kruppe und Bauch (FORBES 1942). Histologische Bilder der Haut lassen vermuten, daß die Haut als Ganzes auf Oestrogengaben reagiert. Die Epidermisdicke nimmt ab (EBLING 1953; HOOKER UND PFEIFFER 1943; INGLE UND BAKER 1951), ebenso die Größe der Talgdrüsen (EBLING 1953; HOOKER UND PFEIFFER 1943; KOSTANEKI, BOSSE UND KREML-LAMPRECHT 1963). Anders als bei Mäusen wird bei Ratten die mitotische Aktivität in Epidermis und Talgdrüsen offenbar ange-regt (EBLING 1953), wenn auch für andere Epithelien (Oesophagus, Urethra) gegenteilige Befunde vorliegen (CARTER 1956). Keine auffälligen Veränderungen der Epidermis und Talgdrüsen fanden BAKER UND WHITAKER (1949).

Bei Meerschweinchen wird nach Oestrogenbehandlung ebenfalls Haarausfall beobachtet (BOSSE im Druck; BULBROOK UND CHESTERMAN 1956; LIP-SCHÜTZ UND M. 1957; v. WATTENWYL 1941), der vornehmlich an Flanken, Kruppe und Bauch (BOSSE im Druck) oder an Schulter und Kruppe auffällt (STRANGEWAYS 1933b). Durch Streichen über das Fell oder leichtes Zupfen lassen sich die Haare büschelweise abstreifen (BOSSE im Druck; v. WATTENWYL 1941). Dies muß wohl als Ausdruck der fortschreitenden Telogenisation aufgefaßt werden. Nach 7 - 9 Wochen und einer Gesamtdosis von 4 mg Oestriol erreicht der Telogenanteil mit ca. 95 % sein Maximim. Nach Absetzen der Behandlung kommt es binnen 5 - 6 Wochen zu einer Regeneration, wobei

die Telogen-Ausgangswerte stark unterschritten werden. Normale Telogenzahlen werden erstmals 9 Wochen nach Absetzen der Injektionen gefunden (BOSSE im Druck). Auf Grund einer rein klinischen Beobachtung nach Implantation von Oestradioltabletten (Verweildauer 150 - 200 Tage, durchschnittliche Resorptionsrate 83 Microgramm/die) ergibt sich folgendes Bild: Bis zum Auftreten erster Erscheinungen vergingen meist mehr als 100 Tage, auffällige Alopecien zeigten sich nach etwa 150 Tagen. Nach Entfernung des Implantats normalisierte sich der Zustand des Felles innerhalb von 30 - 40 Tagen, wobei erste Anzeichen für eine Regeneration nach 14 Tagen auftraten. Es konnte keine Abhängigkeit zwischen Wirkungsintensität und Größe der resorbierten Dosis festgestellt werden. Im histologischen Praeparat dokumentierte sich der Haarausfall dadurch, daß nur kleine und leere Follikel gefunden wurden, Epidermis und Hornschicht imponierten dicker als normal (v. WATTENWYL 1964).

3. Progesteron

Die Frage, ob Progesteron einen Einfluß auf den Haarwuchs ausübt, kann aus der Literatur nicht einheitlich beantwortet werden. Für atrachotische Mäuse (DANNEEL UND KAHLO 1947) und Meerschweinchen (HENSEL 1939) finden sich Angaben, nach denen Progesteron den Haarzyklus zu hemmen scheint. Andere Autoren finden bei Ratten, Meerschweinchen (MOHN 1958) und Hunden (MOHN 1958; TRENTIN UND M. 1952) keine derartige Hemmwirkung. Schließlich wird auch noch berichtet, daß Progesteron bei Meerschweinchen dem Oestrogeneffluvium sogar leicht entgegenwirkt (LIPPSCHÜTZ UND M. 1957).

IV. Einfluß der Adenohypophyse

Da die Hemmung des Haarwuchses um den Zeitpunkt des Partus und in der Laktation auftritt und bei der Ratte z. T. nur dann aufrechterhalten wird,

wenn das Muttertier seine Jungen säugt (MOHN 1958), war die Frage zu beantworten, ob etwa das Laktationshormon LTH für das Effluvium postpartale verantwortlich sei. Beim Hund ist ja der postpartale Haarausfall direkt als Laktationsalopecie bekannt (BOSSE im Druck).

Unterzieht man junge Ratten der Hypophysektomie, bleiben sie auch im Fellcharakter infantil (SMITH 1930), d. h. die Behaarung bleibt fein und seidig, Überhaare sind nur spärlich vorhanden und die einzelnen Haare sind länger als bei normalen Tieren (RENNELS UND CALLAHAN 1959). Nach Behandlung mit "Rein"-LTH trat (je nach Reinheitsgrad des Praeparats) eine Haarreifung ohne Körperwachstum ein und zwar schon ab Dosen von 5 I. E./d über 6 Wochen (RENNELS UND CALLAHAN 1959). Einer möglichen Verunreinigung des LTH-Praeparates mit STH wurde in derselben Versuchsreihe Rechnung getragen, indem der Einfluß von reinem STH überprüft wurde: Es kam dabei nur zu einer Teilreifung, die dem unspezifischen Wachstumsstimulation von STH zugeschrieben wurde. Die Follikel imponierten im histologischen Schnitt größer und die Haare wurden gröber. ACTH alleine erbrachte keine Ausreifung des Fellcharakters. Kombinationsbehandlung mit ACTH, STH und LTH zeitigte keine besseren oder schlechteren Erfolge als LTH alleine (RENNELS UND CALLAHAN 1959). LTH scheint also nicht hemmend auf den Haarwuchs zu wirken. In diesem Sinne sind wohl auch die Ergebnisse zu deuten, nach denen das Haargewicht/qcm Körperoberfläche stärker zunahm als das Körpergewicht/qcm Körperoberfläche, wenn man jungen hypophysektomierten Ratten Hypophysen implantierte (SNOW UND WHITEHEAD 1935). Außerdem kam es danach auch zu einer kompletten Haarreifung (RENNELS UND CALLAHAN 1959). Hypophysentransplantate sezernieren angeblich beträchtliche Mengen von LTH (RENNELS UND CALLAHAN 1959). Befunde, die nach Hypophysektomie erhoben werden können, sind schwer zu deuten, da mit diesem Eingriff ein derart breites Ausfallsspektrum gesetzt wird, daß kaum zu entscheiden ist, ob die beobachteten Veränderungen primärer Natur sind oder durch Ausfall der Drüsen hervorgerufen werden, die der Hypophyse unterstellt sind. Jedenfalls wird nach Hypophysektomie auch eine Störung des Haarzyklus gefunden: Zottigwerden

des Fells bei Ratten (SMITH 1930), Haarausfall beim Hund (CUSHING 1912 zit. n. SNOW UND WHITEHEAD 1935), Schütterwerden des Fells, langsamer Haarwuchs und Abnahme der Haarwurzelmasse bei Ratten (SNOW UND WHITEHEAD 1935). Die Hautdicke soll bei Ratten um 50 % zunehmen und die mitotische Aktivität in Epidermis und Talgdrüsen signifikant gesteigert sein (EBLING 1953). In der erfaßten Literatur konnte kein Anhaltspunkt dafür gefunden werden, daß Hypo- oder Hyperpituitarismus beim Menschen einen nachweisbaren Einfluß auf das Kopfhaar ausübt. Dagegen wird allgemein berichtet, daß Achselhaare und Pubes bei Hypofunktion der Hypophyse ausfallen (CHRISTY 1963; FLESCHE 1961; RICHTER 1963). Bei Akromegalie findet sich häufig eine Hypertrichose der Extremitäten (CHRISTY 1963). HVL-Präparate sollen bei Behandlung der habituellen Glatze des Mannes erfolgreich sein (RICHTER 1963).

ACTH-Behandlung von intakten Ratten beeinflusste den Beginn des Haarzyklus nicht, der Ablauf war dagegen um mindestens 1 Woche verzögert. Haarlänge und Haarausfallrate blieben unauffällig (JOHNSON 1958c). Im mikroskopischen Bild ergaben sich ebenfalls starke Verdachtsmomente für eine Verzögerung der Follikelentwicklung (BAKER UND M. 1948). Die Talgdrüsen hyperplasieren, die Größenzunahme betrug nach 0.5 mg/d über 30 Tage 80 % (HASKINS UND M. 1953). Diese Ergebnisse sind nicht eindeutig zu analysieren, da eine sekundäre Einflußnahme der Nebennierenrinde nicht auszuschließen ist, ja sogar sehr wahrscheinlich ist (BAKER UND M. 1948; EVANS 1943). ACTH hat nämlich bei adrektomierten Ratten das allgemeine Körperwachstum nicht behindern können, wogegen intakte Tiere nach ACTH-Gaben einen z. T. erheblichen Gewichtsverlust erlitten (EVANS UND M. 1943). Wenn man bedenkt, daß 1. beim stark behaarten Tier der Eiweißstoffwechsel über den Haarwuchs ziemlich stark belastet wird (RICHTER 1963) und 2. durch ACTH vornehmlich die Produktion der katabol wirksamen Glucocorticoide stimuliert wird (DOCUMENTA GEIGY 1953, 1960), muß man zu dem Schluß kommen, daß die ACTH-Wirkung sekundär ist. Es stellt sich daher die Frage nach der Wirkung von Nebennierensteroiden auf den Haarwuchs.

V. Der Einfluß der Nebennierenrinde und ihrer Hormone

Corticosteriode zeigen wie die Oestrogene sowohl bei lokaler als auch bei systemischer Applikation Wirkung.

1. Lokale Anwendung

Alkoholische und wässrige Nebennierenrindenextrakte riefen bei Ratten nach 3 - 4 Wochen eine lokale Haarwuchshemmung hervor (BAKER UND WHITAKER 1933; WHITAKER UND BAKER 1951). Im histologischen Schnitt waren die Matrixzellen kleiner, dichter gelagert und ihre Kerne z. T. von unregelmäßigem Umriß und pyknotisch (BAKER UND WHITAKER 1933). Nach dem Absetzen der Behandlung erfolgte normales Nachwachsen (WHITAKER UND BAKER 1951). Reines Cortison (0.1 mg/d) rief dieselben Veränderungen hervor nur etwas früher (BAKER UND WHITAKER 1933). Lokale Applikation von Hydrocortisonanaloga in Dosen von 5.0 Microgramm/d über 7 Wochen bewirkte ebenfalls eine lokale Störung des Haarzyklus. Dabei unterschieden sich die einzelnen Präparate bezüglich ihrer Wirkungsstärke. Die ausgeprägteste Hemmung bezogen auf Hydrocortison = 1 kam nach 9 alpha-21 difluor-21 Desoxyhydrocortison zustande. Weniger als ein Zehntel der Wirksamkeit von Hydrocortison erreichten 21-Fluorprogesteron und 21-Desoxyhydrocortison (FUKUYAMA UND BAKER 1958). Fluorprogesteron leitet sich als einziges der verwendeten Präparate nicht von einem Glucocorticoid her und hatte mit 0.05 bezeichnenderweise die geringste Wirksamkeit. "Neben der Sauerstofffunktion an C₁₁ kommt offenbar der an C₂₁ auch eine große Bedeutung zu, da 21-Desoxyhydrocortison nicht viel stärker wirkte als 21-Fluorprogesteron" (FUKUYAMA UND BAKER 1958).

Meerschweinchen verhielten sich gegenüber Cortison und Hydrocortison indifferent: Die zehnfache Dosis (2/10 mg/d), die bei Ratten den Haarwuchs stoppt, erwies sich beim Meerschweinchen als wirkungslos (WHITAKER 1956).

Beim Kaninchen war die Hautpigmentation, die über epilierten Stellen das Aktivwerden der Follikel anzeigt, nach Cortison acetat nur um einen Tag verzögert (WHITELEY 1958).

2. Systemische Anwendung

Cortisonbehandlung von Mäusen ergibt folgendes Bild: An epilierten Hautstellen wuchsen die Haare nicht nach, d. h. der induzierte Haarzyklus wurde unterdrückt. Das spontane Haarwachstum, soweit es schon 3 - 4 Tage in Fluß war, konnte mit Cortison nicht gehemmt werden (MOHN 1958; MORILL UND HERRMANN 1961). Die Blockierung des induzierten Haarzyklus konnte trotz fortlaufender Behandlung nicht beliebig lange aufrecht erhalten werden. Nach einer bestimmten Anzahl von Monaten, die von Tier zu Tier verschieden war, kam es zur Regeneration (MORILL UND HERRMANN 1961). Zu grundsätzlich gleichen Ergebnissen führte die Beobachtung der mitotischen Aktivität in der Epidermis und in den Haarfollikeln von Mäusen nach Cortisongaben. 5 Stunden nach Injektion von 0.1 mg Cortison nahm die Zahl der Mitosen ab. Nach einer Dosis von 2.0 mg konnten überhaupt keine Mitosen mehr festgestellt werden. Auf Mitosen, die schon in Gang gekommen waren, konnte kein Einfluß mehr genommen werden (BULLOUGH 1952a).

Bei Ratten hemmt Cortison ebenfalls das spontane Haarwachstum (DOCUMENTA GEIGY 1960; MOHN 1958; WHITELEY 1958). Aber auch bei Ratten wird nur die frühe Anagenphase gehemmt, ist der Zyklus einmal in Gang gekommen, läuft er trotz Cortisonmedikation ordnungsgemäß ab (MOHN 1958). Auf Cortison reagiert die Haut offenbar nicht so einheitlich wie auf Oestrogen. Die Epidermis wird zwar dünner, aber die Talgdrüsen werden kaum verändert gefunden (DOKUMENTA GEIGY 1960; HASKIN UND M. 1953).

An Kaninchen zeigte sich nach Cortisonacetat i. m. auch eine Hemmung des induzierten Haarzyklus, doch betraf diese fast ausschließlich die Unterhaare. Das lange, feste Oberhaar wuchs trotz Behandlung nach, wenn auch spärlicher als normal. Nach Absetzen der Injektionen regenerierten alle Tiere ihr Fell innerhalb von 13 - 29 Tagen. Anhand mikroskopischer Untersuchungen der Haarfollikel konnte gezeigt werden, daß die mitotische Aktivität offenbar einem "Alles oder Nichts-Gesetz" folgt. Sie war in den Follikeln normal,

die trotz Behandlung Haare produziert hatten. Eine Mitreaktion der Epidermis ist anzunehmen, da 3 Tage nach Behandlungsbeginn in ihr keine Mitosen nachgewiesen werden konnten (WHITELEY 1958).

Meerschweinchen reagieren angeblich nicht auf Corticosteriode (MOHN 1958).

Beim Menschen wird der Haarzyklus durch Cortison nicht gehemmt, sondern sogar angeregt, was die z. T. sehr guten Behandlungsergebnisse bei Alopecia areata bestätigen (DILLAHA UND ROTHMAN 1952). Cortison läßt also zumindest bei Ratten, Mäusen und Kaninchen einen hemmenden Einfluß auf den Haarzyklus und die mitotische Aktivität der Epidermis erkennen. Ausschaltung dieses Hemmprinzips durch Adrenektomie sollte also einen gegenteiligen Effekt hervorbringen.

3. Der Haarwuchs nach Adrenektomie

In der Tat finden sich in der Literatur Hinweise, die diese Behauptung bestätigen: Bei der Ratte trat nach Adrenektomie eine Beschleunigung des Haarzyklus ein (JOHNSON 1958c; MOHN 1958; WHITELEY 1958). Außerdem wurde der Haarwuchs dichter (RALLI UND GRAEF 1943; WHITAKER UND BAKER 1951). Histologische Untersuchungen ergaben, daß die Zahl der Mitosen in den Haarfollikeln nach Adrenektomie zunahm und sich erst 30 Tage post op. wieder normalisierte (RALLI UND GRAEF 1943). Nach Hypophysektomie, die ja auch eine kräftige Dämpfung der Nebennierenrinde bewirkt, fand sich die mitotische Aktivität in Epidermis und Talgdrüsen signifikant erhöht (EBLING 1953).

Bei Mäusen bewegten sich die Mitosezahlen in der Epidermis nach Adrenektomie ebenfalls auf einem höheren Niveau (BULLOUGH 1952b).

Der Haarwuchs des Kaninchens änderte sich nach Adrenektomie nicht, die Mitosen in den Haarfollikeln waren am 2. und 7. Tag post op. sogar signifikant vermindert. Andererseits war die mitotische Aktivität in der Epidermis am 7. Tag post op. erhöht (WHITELEY 1958). Aus der Literaturübersicht ergibt sich für die vorliegende Arbeit folgende Problemstellung:

Problemstellung

1. Untersuchung der Haarfollikelaktivität beim trächtigen Meerschweinchen zum Zwecke der Überprüfung und Ergänzung der in der Literatur vorliegenden Ergebnisse.
2. Verfolgung der Haarfollikelaktivität beim Meerschweinchen unter Oestrogenbehandlung mit der speziellen Fragestellung inwieweit Oestrogene für die Schwangerschaftsveränderung des Haarwuchses verantwortlich sind.
3. Da in neuerer Zeit sehr viele Versuche zur Physiologie und Pathophysiologie des Haarwuchses unter Benützung der Methode des Haarwurzelstatus durchgeführt wurden, soll an Hand statistischer Untersuchungen geklärt werden, ob und inwieweit diese Methode zuverlässige Ergebnisse liefert.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Für alle Versuche wurden Meerschweinchen verwendet, da der Haarwuchs beim Meerschweinchen, wie schon in der Einleitung betont, die relativ beste Vergleichsmöglichkeit zum menschlichen Kopfhaar bietet. Das gilt ganz besonders für die Fragestellung, ob der Haarwurzelstatus verlässliche Werte liefert. Es handelte sich um weibliche kurzhaarige bunte und Albinomeerschweinchen aus unbekannten Inzuchtstämmen. Insgesamt standen 61 Tiere unter verschiedenen Bedingungen im Versuch:

14 trächtige Tiere

34 weibliche nichtträchtige Tiere unter Oestrogenbehandlung, davon 10 im Vorversuch und 24 im halbquantitativen Hauptversuch

13 weibliche nichtträchtige Tiere unter kombinierter Oestrogen/Progesteron-Behandlung.

I. Methodik

1. Haarwurzelstatus

In der vorliegenden Arbeit wurde die Haarfollikelaktivität durch wöchentliches Erheben des Haarwurzelstatus verfolgt. Unter Haarwurzelstatus soll der prozentuale Telogenanteil der ausgezählten Haare verstanden werden. Dabei wurde nach der von KOSTANECKI, BOSSE UND BURZYNSKI angegebenen Modifikation verfahren (Beschreibung bei BOSSE (im Druck)): Mit einer Moskitoklemme wurden jedem Tier aus bestimmten Hautarealen wöchentlich ca. 25 oder 50 Haare gezogen. Die Haare wurden auf einen gut mit Wasser benetzten Objektträger aufgebracht und zwar so, daß die Haarschäfte etwa senkrecht zur Objektträgerunterkante standen. Die Haarwurzeln kamen dabei so auf dem Objektträger zu liegen, daß sie etwa 6 mm von dessen Unter- kante entfernt waren. Als Deckglas diente ein zweiter Objektträger. Die über- stehenden distalen Haarenden wurden abgeschnitten. Die so angefertigten Prä-parate wurden bis zur mikroskopischen Auswertung in einer feuchten Kammer aufbewahrt, um morphologischen Veränderungen der Haarwurzeln durch Aus- trocknung vorzubeugen. Je nach Region wurden pro Status 25 oder 50 Haar- wurzeln unter dem Mikroskop (Lupenvergrößerung) differenziert. Etwa be- obachtete Katagenhaare wurden als Telogenhaare gezählt. Die Protokollierung der Ergebnisse erfolgte in Prozent Telogen.

Um festzustellen, ob alle Follikel unter den gewählten Bedingungen einheitlich reagieren, oder ob regionäre Unterschiede auftreten, wurden pro Tier vier representative Körperregionen definiert.

1. Kopfgregion: Zwischen den Verbindungslinien zwischen vorderen Augenwinkeln und vorderen Ohransätzen.
2. Schulterregion: Zwischen Thoraxapertur und vorderen Ansatzpunkten der vor- deren Extremitäten unter Aussparung der unmittelbar paraverte- bralen Zonen.

3. Rückenregion: Zwischen Thoraxapertur und Beckenkamm unter Aussparung der unmittelbar paravertebralen Region.
4. Bauchregion: Zwischen Intermamillarlinie und hinterer Thoraxapertur. Siehe dazu auch Abb. 1.

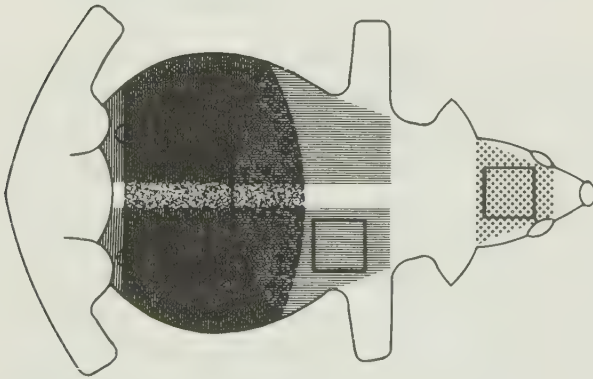


ABB. 1 DARSTELLUNG DER BEOBACHTUNGSGEBIETEN
ZUR ERHEBUNG DES RELATIVEN UND ABSOLUTEN
HAARSTATUS



Da das Auszupfen von Haaren in den betroffenen Follikeln einen neuen Haarzyklus auslöst (KIM UND M. 1962), wurden Maßnahmen ergriffen, die Auswirkungen des Zupfens möglichst zu vermeiden. In jeder Region wurden

1. an einer Stelle immer nur wenige Haare gezogen und
2. nach Möglichkeit

darauf geachtet diese Stelle nicht noch einmal zu berühren. Diese Forderung ist umso schwerer zu erfüllen, je kleiner die Region ist und je größer die Anzahl der benötigten Haare ist. Daher wurden in der engbegrenzten Kopfregion pro Haarstatus nur etwa 25 Haare, in den anderen größeren Regionen jeweils etwa 50 Haare gezogen und ausgezählt. (Zur Bewertung siehe statistischer Teil).

2. Quantitative Erfassung des Haarwurzelstatus

In der zweiten Versuchsreihe wurde innerhalb der definierten Region je 1 qcm Hautfläche markiert (Abb. 1). Die Abgrenzung des Quadratcentimeters wurde mit einem quadratischen Metallrähmchen von 1 cm Seitenlänge vorgenommen. Im Einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen: Die Versuchstiere wurden vor Versuchsbeginn mit Megaphen (Bayer) ruhiggestellt. Innerhalb der jeweiligen Region wurde ein quer zur Haarwuchsrichtung verlaufender Scheitel aufgesucht. In ihm wurde das an den Unterkanten angefärbte Rähmchen mit einer Seite eingesetzt und dann fest auf die Haare gedrückt. Auf diese Weise wurde eine Seite des qcm genau angegeben und die Flächen näherungsweise bestimmt. Ausgehend von der genauen Seite des qcm wurden dann mit einer Moskitoklemme nach und nach die Haare büschelweise ausgezogen. Die epilierte Hautfläche wurde mit dem Rähmchen ständig auf Maßgenauigkeit überprüft. Die ausgezupften Haarbüschel wurden wie unter 1. beschrieben auf Objektträger aufgebracht. Auf jedem Objektträger befanden sich zwischen 5 und 9 solcher Büschel. Die fertigen Praeparate wurden in eine feuchte Kammer eingebracht, wo sie bis zur Auszählung blieben. Die Protokollierung erfolgte büschel- und objektträgerweise in absoluten Zahlen. Aus diesen Werten wurden für Anagen- und Telogenhaare getrennt die Summen gebildet und daraus die prozentualen Anteilswerte pro qcm errechnet. Die Gesamtzahl der Haare/qcm ergab sich aus der Summe Anagen + Telogen. Siehe dazu als Beispiel Tabelle 1.

Die Maßgenauigkeit für den qcm war leider nur am Kopf gut, da hier die Haut fest gegen die Unterlage fixiert ist und sich daher nicht dehnen kann, wie in den anderen Regionen.

Zur Begriffsvereinfachung soll ab hier der normale Haarwurzelstatus als relativer und der durch Auszählung von 1 qcm gewonnene als absoluter Haarwurzelstatus bezeichnet werden, jeweils ausgedrückt in Prozent Telogen.

ABSOLUTER HAARSTATUS BLINDVERSUCH

MS 2 KOPFREGION

RELATIVER HAARSTATUS: 68

GRUPPE	1		2		3		4		5		6	
OBJEKT- TRÄGER	A	T	A	T	A	T	A	T	A	T	A	T
I	13	42	11	58	18	84	16	63	12	36	15	31
II	15	75	7	44	15	66	6	30	6	46	2	36
III	8	19	16	76	11	21	10	42	5	29	15	47
IV	6	49	2	7	15	44	7	26	16	60	12	45
V	20	80	9	49	16	56	16	68	14	95		
VI	1	21	4	54	11	55	12	80	8	89		
VII	31	128	11	55	8	28	2	38	15	108		
VIII	7	33	5	49	8	46	4	12				
SUMME	101	447	65	392	102	400	73	359	76	463	44	159

ANAGEN: $461 / \text{cm}^2 \cong 17.2 \%$
 TELOGEN: $2220 / \text{cm}^2 \cong 82.8 \%$

GESAMT: $2681 / \text{cm}^2$

Tab.: 1

3. Versuchsanordnung

a) Trächtige Tiere

Von den insgesamt 14 trächtigen Tieren waren 6 kurzhaarige Albinomeerschweinchen und 8 kurzhaarig bunte. 7 Tiere wurden während der Tragzeit vom Bock getrennt in einem Gemeinschaftsstall gehalten, die anderen 7 wurden nicht vom Bock getrennt. So konnte es geschehen, daß aus dieser Gruppe 1 Tier (MS 3) während der Beobachtungszeit (20 Wochen) 2 Würfe hatte und 1 Tier (MS 1) innerhalb von 22 Wochen sogar dreimal warf. Für die Berechnung der Mittelwertskurven wurde bei diesen Tieren nur der jeweils 1. Partus herangezogen. 2 Meerschweinchen starben unmittelbar nach dem Partus und weitere 3 Tiere starben zwischen 1 und 11 Wochen post partum. Die Beobachtungszeit war 22 Wochen, 11 Wochen davon fielen in die Zeit nach dem Partus. Während der gesamten Versuchsdauer wurden bei jedem Tier in wöchentlichen Abständen die 4 relativen regionären Haarwurzelstadien bestimmt. Die Ergebnisse wurden in Prozent Telogen protokolliert. Als zeitlicher Bezugspunkt für die Einordnung der Werte diente der Partus.

b) Oestrogen-Vorversuch

Dieser Vorversuch sollte als Vergleichs- und Kontrollgrundlage für die Auszählung des absoluten Haarstatus dienen.

(Das Zahlenmaterial wurde aus einem Versuchsansatz von BOSSE (im Druck) übernommen.)

10 weibliche, kurzhaarig-bunte Meerschweinchen mit einem Durchschnittsgewicht von 330 g wurden vor Versuchsbeginn vom Bock isoliert gehalten, damit eventuell trächtige Tiere noch aussortiert werden konnten. Für die Versuchszeit von 21 Wochen wurden die Tiere in Gruppen zu je 5 auf 2 Käfige aufgeteilt. Während der ersten 6 Wochen erhielt jedes Meerschweinchen insgesamt 4 mg Oestriol i. m. in Form einer wässrigen Suspension (Ovestin, Organon). Es wurde folgendes Dosierungsschema aufgestellt: 1. - 4. Woche je

0.5 mg, 5. und 6. Woche je 1.0 mg. Bei jedem Meerschweinchen wurde wie beschrieben der relative Haarwurzelstatus aufgenommen und in Prozent Telogen protokolliert. Um einer Verfälschung durch induzierte Haarzyklen möglichst vorzubeugen, wurde während der ersten Wochen nur zu Versuchsbeginn, in der 3. und 4. Woche der relative Haarstatus bestimmt, ab 6. Woche dann in wöchentlichen Abständen. Außerdem wurden alle Tiere wöchentlich gewogen.

Während der Versuchszeit fielen insgesamt 4 Tiere aus. 1 Meerschweinchen (MS 653) starb in der 8. Woche und 3 (MSs 620, 624 und 828) mußten in der 16. Woche getötet werden, da sie sich mit Trichophyton infiziert hatten.

c) Oestrogen Hauptversuch

Die Fragestellung des Hauptversuchs konzentrierte sich auf die quantitative Erfassung der Haarwurzelaktivität beim Meerschweinchen unter Oestrogenbehandlung. Sozusagen als willkommenes Nebenprodukt ergab dieser Versuch Daten, anhand derer die Verlässlichkeit der Methode des Haarwurzelstatus statistisch überprüft werden konnte.

22 weibliche nicht trächtige kurzhaarig-bunte und Albinomeerschweinchen (Durchschnittsgewicht 405 g) wurden genau wie die Tiere des Vorversuchs mit Oestriol behandelt. 2 Tiere (MSs 2 und 4) wurden nicht gespritzt und dienten als Vergleichstiere. Zwischen der 7. und 15. Woche nach Behandlungsbeginn wurden wöchentlich bei je 2 zufällig ausgewählten Tieren wie beschrieben absoluter und relativer Haarwurzelstatus ermittelt. Aus den Werten beider MS wurde der jeweilige wöchentliche Durchschnitt berechnet. Bei 3 Tieren (33a/11. Woche, 52 und 60/12. Woche) wurden außerdem die Nebennieren herauspraepariert und einer histologischen Auswertung zugeführt, um zu sehen, ob die Oestrogenbehandlung die Nebenniere in irgendeiner Form beeinflußt. Während der Injektionsbehandlung starben 4 Tiere

(MSs 54, 100, 50 und 150), so daß letztlich in einem Beobachtungszeitraum von 9 Wochen (bzw. 10 Wochen mit Blindversuch) insgesamt 20 mal $4 = 80$ absolute Haarwurzelstadien gewonnen werden konnten.

d) Oestrogen-Progesteron-Versuch

An die bisherigen Versuchsreihen wurde noch ein Experiment angeschlossen, das Aufschluß über die Wirkung von Progesteron, bzw. Oestrogen und Progesteron geben sollte im Hinblick auf den Mechanismus des Effluvium postpartale. Hierfür standen noch einmal 25 weibliche Meerschweinchen zur Verfügung, die in 2 Gruppen zu 13, bzw. 12 Tieren aufgeteilt wurden. Leider waren diese Tiere bei Versuchsbeginn noch sehr jung und überstanden daher die Behandlung zum großen Teil nicht. Die 12 Tiere der Gruppe I (Durchschnittsgewicht 280 g) erhielten innerhalb von 5 Wochen je 62 mg Progesteron in ölgiger Lösung (Proluton, Schering) i.m. Dosierung: 1. und 2. Woche 6 mg, 3. und 4. Woche 12,5 mg, 5. Woche 25 mg. Die 13 Tiere der Gruppe II (Durchschnittsgewicht: 320 g) erhielten dieselbe Progesterondosierung wie die Tiere der Gruppe I und zusätzlich Oestrogen (Ovestin, Organon), das wie folgt dosiert wurde: 1. und 2. Woche 0,2 mg, 3. und 4. Woche 0,5 mg und in der 5. Woche 1,0 mg, insgesamt also 2,4 mg. Bei den Tieren beider Gruppen wurde in wöchentlichen Abständen wie beschrieben der relative Haarwurzelstatus ermittelt.

Die Tiere der Gruppe I starben alle innerhalb von 8 Wochen, so daß dieser Versuch aufgegeben werden mußte. Da sich bei fast allen Tieren der Gruppe I an den Injektionsstellen entzündliche Infiltrate gebildet hatten, sind die erhaltenen Ergebnisse von mehr als zweifelhaftem Wert. Sie sollen daher hier auch nur andeutungsweise wiedergegeben werden. Gruppe II überstand die Behandlung bedeutend besser. 8 Tiere überlebten und konnten über 16 Wochen hinweg beobachtet werden. Über den Einfluß von Progesteron-Oestrogen-Kombinationen auf den Haarwuchs beim Meerschweinchen liegen bisher nur ungenaue Angaben vor. Es kommt daher den ermittelten Ergebnissen ein orientierender Wert zu, der aber noch einer kritischen Prüfung bedarf.

II. Ergebnisse

1. Trächtige Tiere

Die Tragzeit beim Meerschweinchen beträgt zwischen 8 und 9 Wochen (JUNG 1962). Die Bestimmung des 1. Haarstatus wurde 10 Wochen ante partum vorgenommen und somit mindestens 1 Woche vor der Konzeption. Diese Werte können daher als Normalwerte angesehen werden. Sie fügen sich auch sehr gut in den Bereich ein, der in der Literatur als normal angegeben wird. Die Ausgangswerte waren für den Kopf: $85.4 \pm 11.6 \%$, für die Schulter: $79.3 \pm 13.3 \%$, für den Rücken: $79.0 \pm 13.2 \%$ und für den Bauch: $87.1 \pm 12.1 \%$.

Innerhalb aller vier Regionen kam es unmittelbar nach der Konzeption zu einer Zunahme der Telogenhaare, der eine Woche später eine Abnahme folgte, wobei die Ausgangswerte z. T. beträchtlich unterschritten wurden ("postkonzeptionelles Anagenmaximum"). (Zum Verlauf siehe auch Tab. 2 und Abb. 2 und 3). In den folgenden Wochen war dann innerhalb aller Regionen eine mehr oder minder kontinuierliche Telogenisation zu beobachten. In der Zeit um den Partus fanden sich weniger als 5 % Anagenhaare. 1 Woche post partum ist die Synchronisation des Haarzyklus im Telogen praktisch vollständig (Tab. 2). An der geringen Standardabweichung kann man ablesen, daß es sich hierbei um eine sehr einheitliche Reaktion handelt.

Woche	Haarstatus Kopf	Mittelwert Schulter	⁺ -	Standardabweichung Rücken	Bauch
10. a. p.	85.4 ⁺ 11.6	79.3 ⁺ 13.3		79.0 ⁺ 13.2	87.1 ⁺ 12.1
6. a. p.	77.3 ⁺ 5.0	75.3 ⁺ 3.0		82.6 ⁺ 6.4	90.6 ⁺ 2.3
4. a. p.	87.0 ⁺ 8.4	80.3 ⁺ 17.6		77.0 ⁺ 8.3	91.3 ⁺ 7.8
Part.	98.9 ⁺ 4.4	98.2 ⁺ 4.5		98.9 ⁺ 2.6	99.8 ⁺ 0.6
1. p. p.	99.6 ⁺ 1.3	99.6 ⁺ 1.3		98.8 ⁺ 2.5	100. ⁺ 0
2. p. p.	99.5 ⁺ 1.3	99.4 ⁺ 2.0		99.5 ⁺ 0.9	99.6 ⁺ 0.7
6. p. p.	70.3 ⁺ 16.2	67.8 ⁺ 17.8		67.0 ⁺ 22.0	77.0 ⁺ 16.7
9. p. p.	87.5 ⁺ 6.9	81.3 ⁺ 6.7		74.8 ⁺ 9.3	90.4 ⁺ 8.3
10. p. p.	82.9 ⁺ 13.2	78.3 ⁺ 10.8		78.7 ⁺ 9.6	85.4 ⁺ 9.3

Tab. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen des relativen Haarstatus von
10 weibl. trächtigen Meerschweinchen.

2 bis 3 Wochen nach dem Partus nahmen dann die Anagenhaare sprunghaft zu, d. h. der Anteil der Telogenhaare strebte einem Minimum zu, das 6 bis 7 Wochen post partum erreicht war. Zu diesem Zeitpunkt war der durchschnittliche Telogenanteil je nach Region um 11 bis 15 % unter den Ausgangswert gesunken. Dieser Unterschied ist signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 0.05).

$$\frac{M_1 - M_2}{s_1} \cdot \sqrt{n_1} = t; \quad t \geq 2 \hat{=} 2p < 0.05$$

In der Zeit zwischen Telogenmaximum und - minimum wurde bei 3 Tieren (MSs 1, 117, 663) ein ausgeprägter Haarausfall festgestellt, der sich in großen symmetrischen alopecischen Regionen über Flanken, Kruppe und Bauch äußerte. Bei den übrigen Tieren zeigten sich zwar keine Alopecien, aber eine starke Tendenz zum Haarausfall: Durch leichtes Streichen über das Fell konnten bei fast allen Meerschweinchen große Haarflocken abgestreift

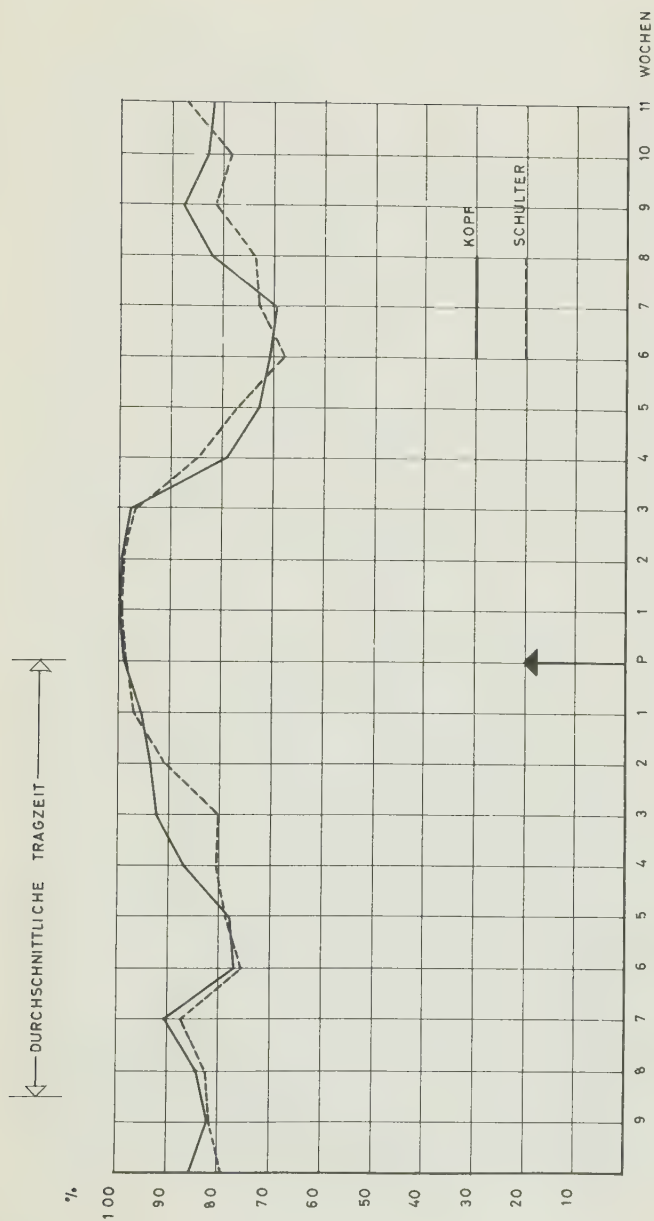


ABB. 2 DURSCHSNIITTLICHE TELOGENZAHL BEI 10 TRÄCHTIGEN MEERSCHWEINCHEN
 KOPF - UND SCHULTERREGION

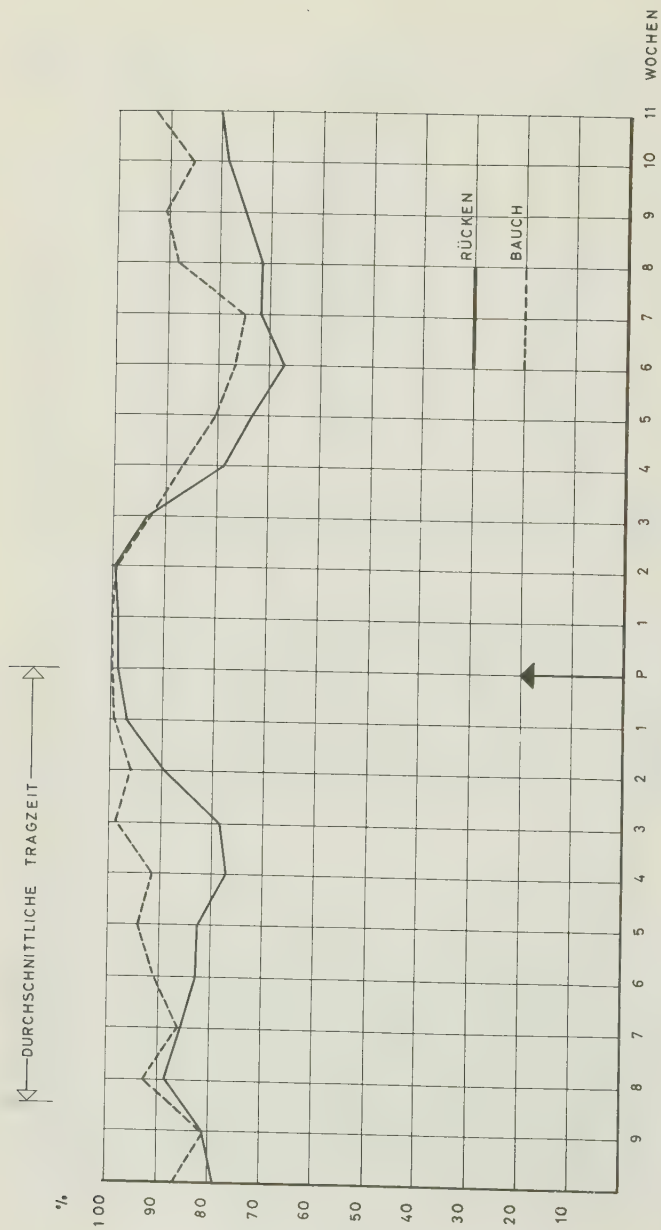


ABB. 3 DURCHSCHNITTliche TELOGENZahl BEI 10 TRÄCHTIGEN MEERSCHWEINCHEN
RÜCKEN - UND BAUCHREGION

werden. Ab der 7. Woche post partum begann sich das Anagen/Telogen-Verhältnis in allen Regionen wieder zu normalisieren. 10 Wochen nach dem Partus waren wieder Normalwerte erreicht.

Bei Betrachtung der Durchschnittskurven (Abb. 2 und 3) fällt auf, daß die Kurvencharakteristiken für Kopf und Bauch, bzw. für Schulter und Rücken sehr ähnlich sind; das gilt vor allem für Zeit und Art der Telogenisation. An Kopf und Bauch setzt die Telogenisation unmittelbar nach dem postkonzeptionellen Anagenmaximum ein und erreicht in einer flachen Kurve das circumpartale Telogenmaximum. An Schulter und Rücken dagegen beginnt die Telogenisation erst 3 Wochen ante partum und strebt in steiler Kurve dem Telogenmaximum zu. Auch in der Regenerationsphase ist die Ähnlichkeit zu sehen: Schulter und Rücken erreichen das Anagenmaximum in der 6. Woche post partum, also 1 Woche früher als Kopf und Bauch. Bei MS 1, das innerhalb von 22 Wochen 3 mal warf, blieb zwischen 1. und 2. Partus die Synchronisation im Telogen weitgehend erhalten. Nur zwischen 4. und 6. Woche nach dem 1. Partus konnte ein leichtes Absinken der Telogenzahlen beobachtet werden, allerdings nur an Kopf, Schulter und Bauch. 2 Wochen nach dem 1. Partus fiel ein starkes Effluvium am Bauch auf, das sich bis zum 2. Partus zu einer regelrechten "Bauchglatze" entwickelte. Erst 6 Wochen nach dem 3. Partus war das Fell am Bauch wieder normal. Nach dem 2. Partus (10 Wochen nach dem ersten!) wurden während der 4. und 5. Woche extrem tiefe Telogenzahlen gefunden, ebenso nach dem 3. Partus (9 Wochen nach dem zweiten!). Die Telogenwerte lagen dabei in allen Regionen bei 50 % oder darunter. In der 6. und 7. Woche nach Partus I und in der 5. Woche nach Partus II fanden sich an Kopf und Bauch auffallend viele Katagenhaare.

Bei MS 3 folgte dem 1. Partus nach 14 Wochen ein zweiter. In der Reaktion dieses Tieres konnte gegenüber den anderen Tieren kein auffälliger Unterschied festgestellt werden.

2. Oestrogenversuche

a) Vorversuch

Unter der Oestrogenbehandlung trat bei den 10 weiblichen Tieren eine zeitweise allgemeine Wachstumshemmung ein, die sich in Gewichtsverlust äußerte. Nach anfänglichem Zunehmen bis auf ein Durchschnittsgewicht von 437 g begannen die Meerschweinchen nach einer Dosis von 2 mg Oestriol an Gewicht zu verlieren. In der 6. Woche betrug der Gewichtsverlust durchschnittlich 36 g. Ab der 2. Woche nach Beendigung der Behandlung nahmen die Tiere wieder zu und erreichten nach weiteren 4 Wochen ein Gewicht von durchschnittlich 435 g (Abb. 4). Die Haarstadien, die vor Behandlungsbeginn ermittelt wurden, stimmen sowohl mit den in der Literatur angegebenen Werten als auch mit den Normalwerten aus Versuch I gut überein (Tab. 3). Eine größere Zunahme der Telogenhaare konnte erstmals nach einer Dosis von 1,5 mg Oestriol beobachtet werden. Insgesamt ging die Telogenisation unter Oestriolbehandlung langsamer und kontinuierlicher vor sich als bei den trächtigen Tieren. (Abb. 5 und 6). In der Kopf-, Schulter- und Rückenregion wurde das Telogenmaximum in der 7. Woche, also eine Woche nach Absetzen der Medikation erreicht, in der Bauchregion erst eine Woche später. Die Synchronisation des Haarzyklus im Telogenstadium war nach Oestrogenbehandlung nicht ganz so vollständig wie bei den trächtigen Tieren (siehe Tab. 3). Die Synchronisation dauerte in allen Regionen durchschnittlich bis zur 10. Woche. Erst zur 11. Woche wurde eine sprunghafte Zunahme der Anagenhaare gefunden. Der Hemmeffekt des Oestrogen auf die Haarfollikel wurde also 3 Wochen über die Behandlung hinaus aufrechterhalten. Im Telogenminimum, das an Kopf, Schulter und Rücken in der 11. Woche, am Bauch in der 12. Woche gefunden wurde, betrug der durchschnittliche Unterschied der Telogenzahlen zu den Ausgangswerten am Kopf - 17,2 %, an der Schulter - 10,2 %, am Rücken - 4,2 % und am Bauch - 3,4 %. Das bedeutet, daß der Unterschied nur am Kopf und an der Schulter signifikant war. Unter Oestrogenbehandlung konnte im Zeitraum zwischen Telogenmaximum und -minimum kein klinisch manifester Haarausfall festgestellt werden. Es bestand jedoch

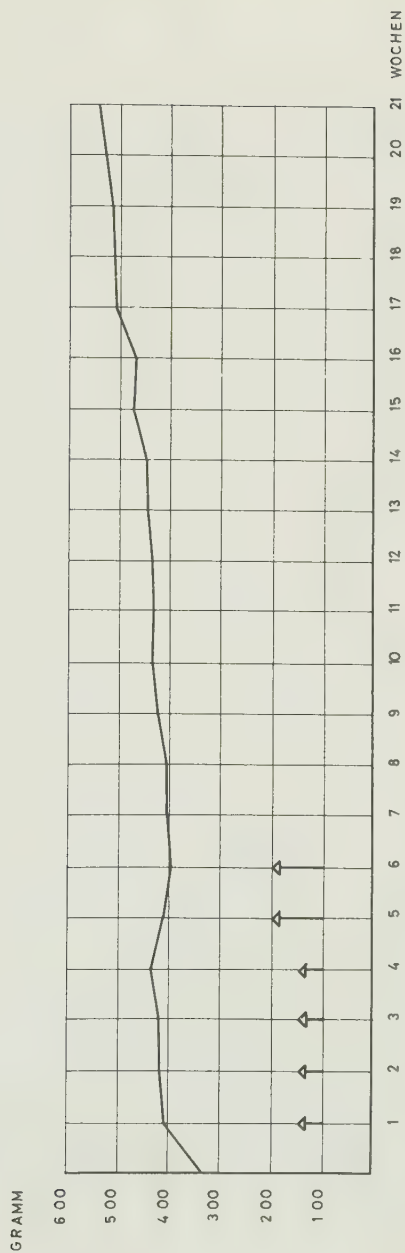


ABB. 4 DURCHSCHNITTSGEWICHT VON 10 ♀ MEERSCHWEINCHEN
UNTER OESTRIOLBEHANDLUNG GESAMTDOSES 4 mg

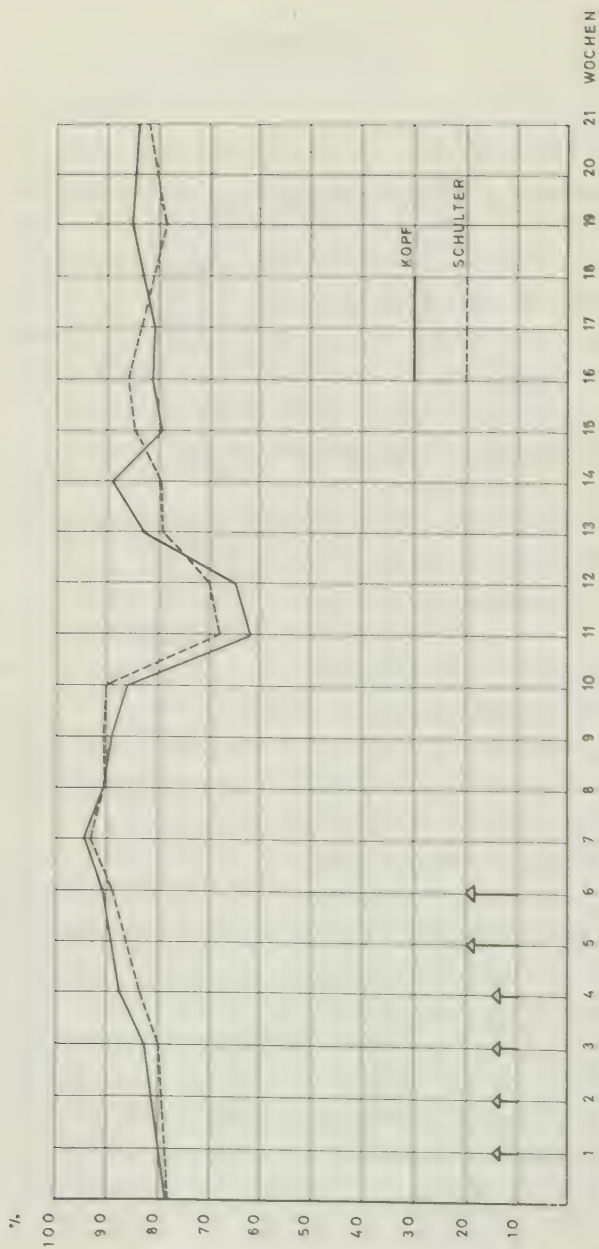


ABB 5 DURCHSCHNITTICHE TELOGENZAHLE BEI 10 ♂ MEERSCHWEINCHEN
 UNTER OESTRIOLBEHANDLUNG GESAMTDOSIS 4 mg
 KOPF- UND SCHULTERREGION

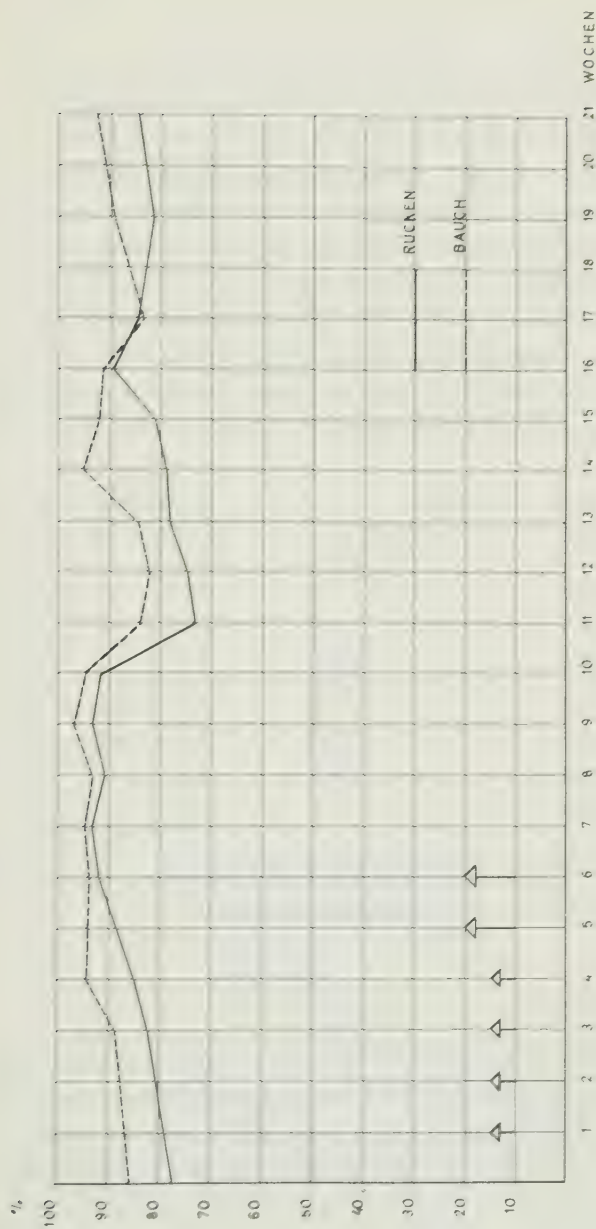


ABB. 6 DURCHSCHNITTliche TELoGENZAHL BEI 10 ♂ MEERSCHWEINCHEN
UNTER OESTRIOLBEHANDLUNG GESAMTDOSIS 4 mg
RÜCKEN- UND BAUCHREGION

die gleiche Tendenz zum Haarausfall wie sie bei trächtigen Tieren schon aufgefallen war. Die Dauer des Anagenmaximums war im Durchschnitt wesentlich kürzer als bei den trächtigen Tieren. An Kopf und Schulter wurden nur in der 11. und 12. Woche subnormale Telogenwerte gefunden, am Bauch dauerte die partielle Anagenisierung 3 Wochen und am Rücken 4 Wochen. In den 3 erstgenannten Regionen kam es anschließend zu einer überstürzten Telogenisierung, während der Anstieg des prozentualen Telogenanteils am Rücken langsam vor sich ging. Normalwerte wurden ab 15./16. Woche wieder gefunden. Die Durchschnittskurven (Abb. 5 und 6) zeigen in ihrer Charakteristik wieder die starke Ähnlichkeit zwischen Kopf- und Bauchregion, bzw. zwischen Schulter- und Rückenregion.

Woche	Haarstatusmittelwert		+	-	Standardabweichung	
	Kopf	Schulter			Rücken	Bauch
0	78.8 ⁺ 6.3	78.2 ⁺ 7.4			77.4 ⁺ 7.7	85.8 ⁺ 6.7
7.	94.4 ⁺ 4.6	93.0 ⁺ 5.1			93.2 ⁺ 6.4	94.4 ⁺ 3.9
9.	89.2 ⁺ 10.0	90.4 ⁺ 9.1			93.2 ⁺ 9.4	96.8 ⁺ 2.3
11.	61.6 ⁺ 22.6	68.0 ⁺ 9.8			73.2 ⁺ 8.7	84.0 ⁺ 4.7
12.	64.8 ⁺ 13.3	70.0 ⁺ 12.3			74.8 ⁺ 9.0	82.4 ⁺ 9.3
13.	82.8 ⁺ 5.9	79.2 ⁺ 9.1			78.4 ⁺ 9.3	84.8 ⁺ 10.1
14.	88.8 ⁺ 6.9	79.6 ⁺ 6.4			78.8 ⁺ 7.3	95.2 ⁺ 2.2

Tabelle 3: Haarstatus - Mittelwerte und Standardabweichung von 10 weiblichen Meerschweinchen unter Oestriolbehandlung.

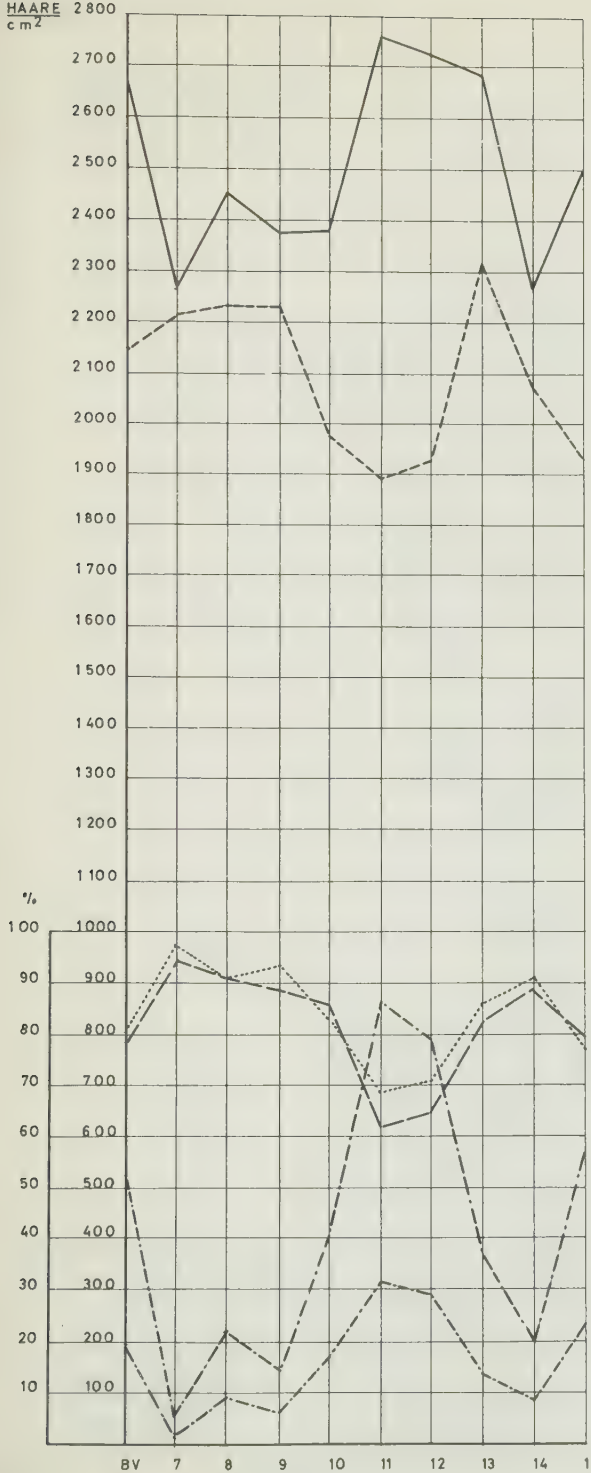
b) Hauptversuch

Wie schon in der Versuchsbeschreibung betont wurde, war die Meßgenauigkeit für den Quadratzentimeter, aus dem die Haare entnommen wurden, nur am Kopf gut. Daher sind nur für diese Region die Werte für die Anzahl der Haare/qcm voll aussagefähig. Außerdem ist gerade am Kopf der Haarwuchs

HAARE
cm²

ABB. 7

QUANTITATIVE AUSZÄHLUNG
DES HAARWURZELSTATUS
KOPFREGION



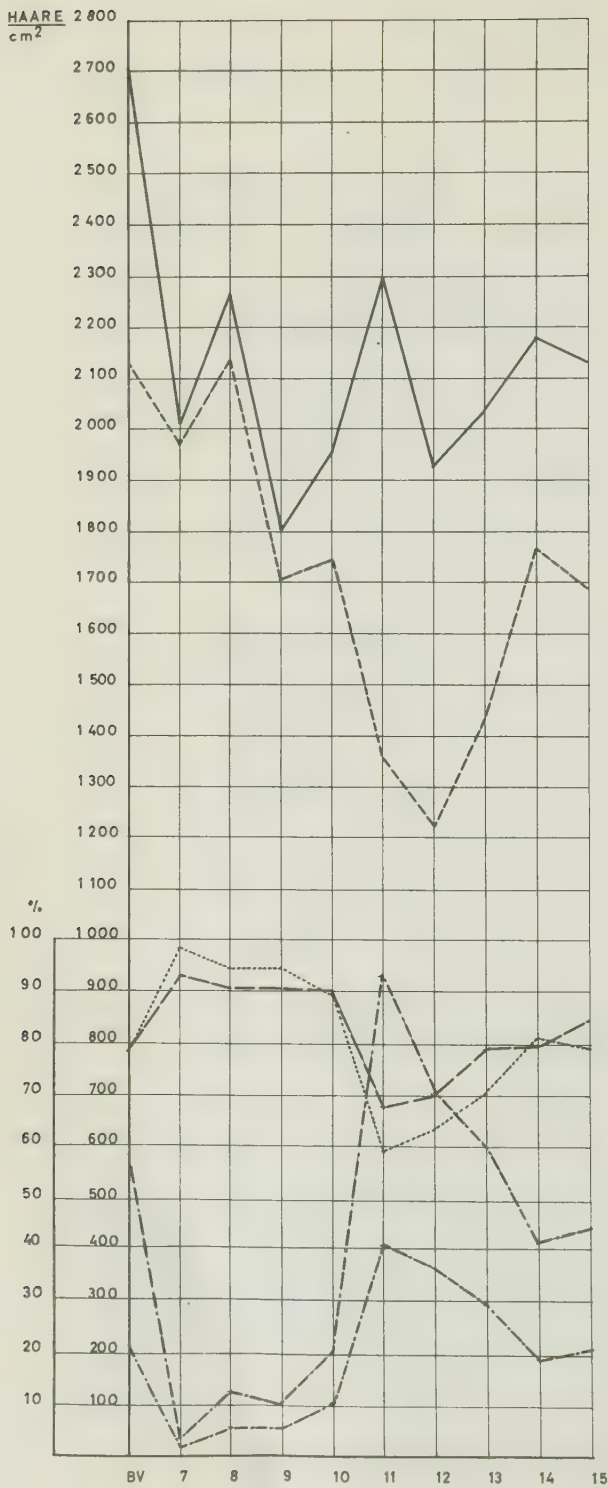
- GESAMTHAARE / cm²
- - - - - TELOGEN / cm²
- · - · - ANAGEN / cm²
- % TELOGEN
- · — · — % ANAGEN
- · — · — % TELOGEN · AUS VERSUCH II
- B.V. BLINDVERSUCH

WOCHEN

HAARE
cm²

ABB. 8

QUANTITATIVE AUSZÄHLUNG
DES HAARWURZELSTATUS
SCHULTERREGION



— GESAMTHAARE / cm²
 - - - - - TELOGEN / cm²
 - · - · - ANAGEN / cm²
 ······ % TELOGEN
 - - - - - % ANAGEN
 — % TELOGEN AUS VERSUCH II

B.V. BLINDVERSUCH

WOCHEN

HAARE
cm²

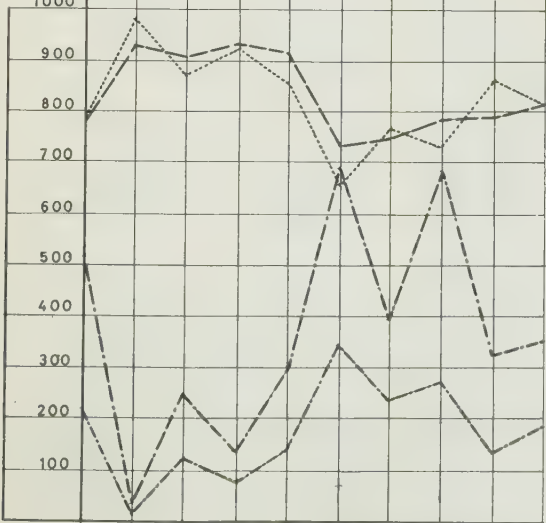
ABB. 9

QUANTITATIVE AUSZÄHLUNG
DES HAARWURZELSTATUS

RÜCKENREGION

%

100



————— GESAMTHAARE / cm²
 - - - - - TELOGEN / cm²
 - · - · - ANAGEN / cm²
 % TELOGEN
 - - - - - % ANAGEN
 ————— % TELOGEN AUS
 VERSUCH II

B.V. BLINDVERSUCH

WOCHEN

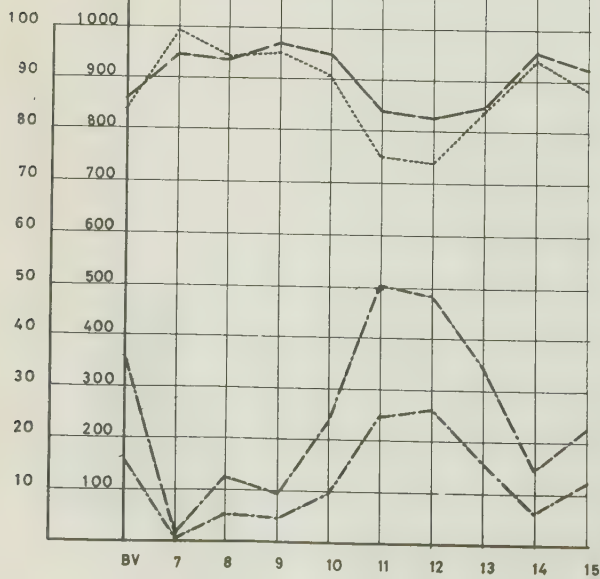
HAARE
cm²

ABB. 10

QUANTITATIVE AUSZÄHLUNG
DES HAARWURZELSTATUS

BAUCHREGION

%



——— GESAMTHAARE / cm²
 - - - - - TELOGEN / cm²
 - · - · - ANAGEN / cm²
 % TELOGEN
 - - - - - % ANAGEN
 ——— % TELOGEN AUS VERSUCH II

B. V. BLINDVERSUCH

am wenigsten von mechanischen Einflüssen betroffen. Im wesentlichen soll daher nur über die Ergebnisse der Kopfregion eingehend referiert werden.

Die Abbildungen 7, 8, 9 und 10 geben in graphischer Darstellung den Verlauf der Follikelaktivität nach Oestrogenbehandlung beim Meerschweinchen wieder. Es handelt sich dabei um die wöchentlichen Durchschnittswerte für den absoluten Haarstatus, gewonnen von jeweils 2 zufällig ausgewählten Meerschweinchen. Zum Vergleich wurden die Werte aus dem Vorversuch (in den Abb. als Versuch II bezeichnet) mit aufgenommen.

An zwei Meerschweinchen wurden in einem Blindversuch, d. h. ohne vorhergehende Oestrogenbehandlung, die Normalwerte für den absoluten Haarstatus bestimmt. Tabelle 4 gibt die Werte für die einzelnen Tiere und Regionen und den daraus errechneten Durchschnitt wieder.

<u>Kopf:</u>	Anagen/cm ²	%	Telogen/cm ²	%	Gesamt/cm ²	%
MS 2	461	17.2	2220	82.8	2681	100
MS 4	594	22.2	2081	77.8	2676	100
Durchschn.	527.5	19.7	2510.5	80.3	2678	100

<u>Schulter:</u>						
MS 2	512	18.8	2212	81.2	2724	100
MS 4	625	23.2	2061	76.8	2686	100
Durchschn.	578.5	21.4	2136.5	78.6	2705	100

<u>Rücken:</u>						
MS 2	428	18.0	1955	82.0	2383	100
MS 4	598	26.3	1672	73.7	2270	100
Durchschn.	513	22.0	1813.5	78.0	2326.5	100

<u>Bauch:</u>						
MS 2	380	15.7	2039	84.3	2419	100
MS 4	338	16.6	1710	83.4	2048	100
Durchschn.	359	16.1	1874.5	83.9	2233.5	100

Tab. 4: Normalwerte des absoluten Haarstatus. Einzeltiere und Durchschnitt.

Tabelle 4 zeigt, daß Rücken und Bauch offenbar eine geringere Haardichte aufweisen als Kopf und Schulter. Die gute Übereinstimmung der Anzahl der Gesamthaare am Kopf deutet darauf hin, daß dort die Meßgenauigkeit des Quadratzentimeters hinreichend genau ist. Der absolute Haarstatus für die 7. Woche ergab in allen Regionen die erwartete Telogenisation nach Oestrogenbehandlung (siehe dazu auch Abb. 7, 8, 9 und 10). Prozentuale Auswertung ergab bei keinem Tier und in keiner Region einen Anagenanteil über 4 %. Die genauen Werte sind aus Tabelle 5 zu entnehmen. Wie sich aus Abbildung 7, 8, 9 und 10 und aus dem Vergleich von Tabelle 4 und 5 ergibt, kam es in keiner Region zu einer erheblichen Änderung der Absolutzahlen der Telogenhaare/qcm. Die Anagenhaare dagegen nahmen relativ und absolut erheblich ab. Da sich auch gleichzeitig die Gesamtzahl der Haare/qcm beträchtlich verminderte, kann geschlossen werden, daß unter der Oestrogenmedikation ein diffuser Haarausfall eingetreten war. Die durchschnittlichen Ausfallraten bezogen auf den Normalwert betrugen für den Kopf 15 %, für die Schulter 25 %, für den Rücken 16 % und für den Bauch 10 %.

<u>Kopf:</u>	Anagen/cm ²	%	Telogen/cm ²	%	Gesamt/cm ²	%
MS 70	81	3.6	2168	96.4	2249	100
MS 41	26	0.8	2257	99.2	2283	100
Durchschn.	53.5	2.4	2212.5	97.6	2266	100

Schulter:

MS 70	46	2.2	2056	97.8	2102	100
MS 41	29	1.5	1890	98.5	1919	100
Durchschn.	37.5	1.8	1973	98.2	2010.5	100

Rücken:

MS 70	51	2.7	1862	97.3	1913	100
MS 41	23	1.1	1950	98.9	1973	100
Durchschn.	37	1.9	1906	98.1	1943	100

Bauch:

MS 70	30	1.6	1856	98.4	1886	100
MS 41	2	0.1	2179	99.9	2181	100
Durchschn.	16	0.8	2017.5	99.2	2033.5	100

Tab. 5: Absoluter Haarstatus eine Woche nach Beendigung der Oestrogenbehandlung (Gesamtdosis: 4 mg Oestriol). Einzeltiere und daraus errechneter Durchschnitt.

Die Regenerationsphase beginnt nach den Ergebnissen der quantitativen Auswertung schon 2 Wochen nach Absetzen der Medikation und nicht erst 3 Wochen danach, wie aus dem Vorversuch zu vermuten war. Der Vorgang der Regeneration ließ sich ganz besonders gut an der Kopfreion verfolgen (Abb. 7). Das Nachwachsen der Anagenhaare begann zwischen der 9. und 10. Woche. Parallel dazu fand sich ein absolutes und relatives Abnehmen der Telogenhaare. Die Gesamtzahl der Haare blieb dabei gleich. Man kann daraus entnehmen, daß die nachwachsenden Anagenhaare die Telogenhaare aus den Follikeln geschoben haben. Das Telogeneffluvium nach Oestrogenbehandlung ist also Ausdruck einer quantitativen Regeneration, denn es gingen im Durchschnitt etwa genauso viele Telogenhaare zu Verlust, wie Anagenhaare nachwachsen. In der 11. Woche stieg die Anzahl der Anagenhaare weiter und parallel dazu jetzt auch die Gesamtzahl der Haare. Das Telogeneffluvium hielt an, wenn auch in wesentlich geringerem Maße als in der Vorwoche. Zwischen der 9. und 11. Woche fielen am Kopf pro qcm durchschnittlich 330 Telogenhaare aus. Das entspricht bezogen auf die Gesamtzahl von 2380 Haaren/qcm in der 9. Woche einer Ausfallrate von 13,9 %. In der 11. Woche erreichte die Anzahl der Anagenhaare einen Maximalwert, der um 336 Anagenhaare oder 63,6 % über dem Ausgangswert lag. Damit erreichte auch die Gesamtzahl der Haare/qcm am Kopf wieder das Normalniveau. In Tabelle 6 sind die Werte für die Kopfreion in der 11. Woche zusammengefaßt.

	Anagen/cm ²	%	Telogen/cm ²	%	Gesamt/cm ²	%
MS 657	988	34,7	1855	65,3	2843	100
MS 33a	739	27,6	1936	72,4	2675	100
Durchschn.	863,5	31,3	1895,5	68,7	2759	100

Tab. 6: Absoluter Haarstatus zur Zeit des Anagenmaximum in der 11. Woche.
Kopfreion. Einzelwerte und daraus berechneter Durchschnitt.

Zwischen der 11. und 13. Woche wurde der Überschuß an Anagenhaaren wieder abgebaut, mit anderen Worten, sie wurden in Telogenhaare umgewandelt.

Da es in der 11. Woche zu einer Teilsynchronisation des Haarzyklus in der Anagenphase gekommen war und dadurch ein beträchtlicher Teil der Follikel gleich "alt" war, mußte wegen der zeitlich begrenzten Aktivitätsphase der Follikel eine erneute schlagartige Telogenisation einsetzen. Diese begann sich in der 12. Woche abzuzeichnen und erreichte in der 13. Woche ihren Höhepunkt. In diesem Zeitraum fiel die Anzahl der Gesamthaare nur geringfügig ab, was bedeutet, daß die Zunahme der Telogenhaare eine absolute war. In der 13. Woche wurde mit 2318/qcm der höchste Telogenwert für die Kopfreion ermittelt. Im Gefolge dieser Telogenisation, die ja eine Lockerung der Haare mit sich bringt, wurde in der 14. Woche ein erneuter Haarausfall beobachtet, der in seinem Ausmaß etwa dem während der ersten Wochen entsprach (Abb. 7). Der weitere Verlauf der Kurven deutet auf eine Normalisierung des Anagen/Telogen-Verhältnisses und der Gesamtzahl der Haare hin.

Für die anderen Regionen gilt das, was über die Verhältnisse am Kopf gesagt wurde, nur mit Einschränkung wegen der durch die Dehnbarkeit der Haut bedingten Meßungenauigkeit. Bei näherer Betrachtung der Abbildung 8, 9 und 10 zeigen jedoch die Kurven für Schulter-, Rücken- und Bauchregion dieselbe Tendenz, wie sie für die Kopfreion aufgezeigt wurde. Wenn auch wegen der Meßungenauigkeit keine quantitativen Ergebnisse erhoben werden können, ist der Trend der Prozentkurven doch eindeutig derselbe wie am Kopf. Es ist durchaus möglich, daß an diesen 3 Regionen zusätzlich durch mechanische Einflüsse wie z. B. Abrieb Unruhe in die Kurvenverläufe gebracht wird.

Auf Grund der Prozentwerte aus der quantitativen Auszählung konnte der Befund aus dem Vorversuch bestätigt werden, daß das Anagenmaximum am Bauch 1 Woche später erreicht wird als in den anderen Regionen. Auch die klinische Beobachtung, daß sich nach Oestrogenbehandlung bevorzugt an Kruppe und Bauch ein Haarausfall bemerkbar macht (BOSSE im Druck; STRANGEWAYS 1933), findet ihre Bestätigung in den entsprechenden Kurven (Abb. 9. und 10): An Rücken und Bauch scheint die Haardichte geringer zu

sein als in den anderen Regionen, so daß ein eventueller Haarausfall hier eher auffällt. Außerdem kommt es offenbar an Rücken und Bauch nur zu einem langsamen Ersatz der Anagenhaare, wodurch der vermehrte Telogenverlust nicht ausgeglichen werden kann. Die Absolutwerte der Anagenhaare reichen bei vergleichbarer Gesamthaarzahl niemals an die heran, die an der Schulter ermittelt werden können.

Anhand der Versuchsergebnisse wurde ferner statistisch überprüft, ob sich die einzelnen Regionen bezüglich ihres Anagen/Telogen-Verhältnisses unterscheiden. Im Widerspruch zu den Ergebnissen von BOSSE (1965) konnte hierbei im allgemeinen kein signifikanter Unterschied gesichert werden. Das hängt aber möglicherweise damit zusammen, daß die Untersuchungen von BOSSE (im Druck) an einem größeren Kollektiv durchgeführt wurden. Nur zur Zeit des Anagenmaximums in der 11. Woche finden sich bei einem Meerschweinchen (MS 33a) am Bauch signifikant weniger Anagenhaare als am Rücken. Gegen die anderen Regionen besteht auch in diesem Falle keine Signifikanz.

Die Signifikanztests wurden anhand der Frequenztafel (siehe statistischer Teil) nach folgender Formel durchgeführt:

$$t = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{\frac{p_1 \cdot q_1}{n_1} + \frac{p_2 \cdot q_2}{n_2}}}$$

Es gilt:

$$p = \bar{x} \cdot 10^{-2} \quad (\bar{x} = \text{absoluter Haarstatus in \% Telogen})$$

$$q = 1-p$$

$$n = \text{Anzahl der Messungen.}$$

3. Kombinierte Oestrogen/Progesteronbehandlung

Die Ergebnisse einer Versuchsreihe sind aus zwei Gründen nicht voll mit den bisherigen vergleichbar: 1. waren die Tiere zu Versuchsbeginn bedeutend jünger als in den anderen Versuchsreihen und 2. konnte mit Rücksicht auf den schlechten Allgemeinzustand der Meerschweinchen nicht die volle Dosis Oestrogen gegeben werden.

In Tabelle 7 sind die Durchschnittswerte der 4 regionären relativen Haarstaten zusammengefaßt.

Da die Tiere noch sehr jung waren, hatte auch die normale Telogenisation des Fells, die mit zunehmendem Alter statt hat (BOSSE und BURZYNSKI 1964), noch nicht ihren Abschluß gefunden. Die beschleunigte Zunahme der Telogenhaare unter Oestrogen/Progesteronbehandlung gegenüber der alleinigen Behandlung mit Oestrogen dürfte daher mit ein Ausdruck der physiologischen Telogenisation sein. Die Synchronisation des Haarzyklus im Telogen war unter kombinierter Medikation nicht so ausgesprochen wie unter Oestrogen allein, was mit den Ergebnissen von LIPSCHÜTZ u. M. (1957) übereinstimmen würde.

Das Telogenmaximum wurde am Kopf schon in der 3. Woche festgestellt, an der Schulter in der 7. Woche, am Rücken in der 6. Woche und am Bauch ebenfalls in der 6. Woche. Dabei wurden im Durchschnitt die Ausgangswerte am Kopf um 15 %, an der Schulter um 17,4 %, am Rücken um 24,8 % und am Bauch um 18,3 % überschritten. Die Regeneration

Woche	Kopf	Schulter	Rücken	Bauch	Gewicht
0	73.0	71.6	60.0	77.7	320
1	--	--	--	--	350
2	81.4	72.5	77.3	87.5	390
3	88.0	85.0	80.2	94.9	390
4	84.9	87.1	79.4	94.6	390
5	82.0	88.8	81.0	94.2	402

Woche	Kopf	Schulter	Rücken	Bauch	Gewicht
6	87.0	88.5	84.8	96.0	412
7	80.0	89.0	82.6	93.2	430
8	80.0	84.2	71.3	94.2	450
9	72.2	82.9	66.0	84.1	460
10	69.9	86.8	81.0	79.6	495
11	69.5	82.0	78.5	87.0	525
12	78.5	87.0	80.8	90.3	535
13	85.0	84.5	75.7	86.0	560
14	81.0	86.7	84.5	85.0	570
16	80.0	83.0	82.4	80.0	620

Tab. 7: Durchschnittswerte des relativen Haarstatus von 10 weiblichen Meerschweinchen nach kombinierten Oestrogen/Progesteron-Behandlung, Gesamtdosis: 2.4 mg Oestriol, 62 mg 17-alpha-Hydroxy-progesteron-17-kapronat. (Proluton, Schering).

begann sich am Kopf und Rücken in der 7. Woche bemerkbar zu machen, am Bauch in der 8. Woche. An der Schulter konnte überhaupt keine wirklich bemerkenswerte Zunahme der Anagenhaare festgestellt werden. Das Anagenmaximum wurde am Kopf in der 11. Woche, am Rücken in der 9. Woche und am Bauch in der 10. Woche beobachtet. Die erreichten Maximalwerte für die prozentualen Anagenanteile waren an Rücken und Bauch kleiner als die Ausgangswerte, am Kopf überschritten sie diese leicht (um 3.5 %). Am Kopf fiel auf, daß der Zeitraum, in dem relativ hohe Anagenanteile gefunden wurden, 2 Wochen länger war als in den anderen Regionen.

Die Haarstaten, die im Blindversuch bestimmt wurden, wurden in keiner Region wieder erreicht, vermutlich deshalb, weil während der Versuchsdauer mit zunehmendem Alter der Tiere der Telogenanteil zugenommen hatte. Klinisch blieb das Fell während der gesamten Versuchszeit o. B.

Der Vollständigkeit halber seien auch die Ergebnisse aus dem

4. Progesteronversuch

kurz gestreift. Bis zur 8. Woche zeigte sich in allen Regionen eine ziemlich rasche Telogenisation, die im Durchschnitt am Kopf etwa 95 %, an der Schulter und am Rücken etwa 90 % und am Bauch 100 % erreichte. Das bedeutet für den Kopf eine Zunahme um 28.8 %, für die Schulter um 26.6 %, für den Rücken um 39.2 % und für den Bauch um 27.8 %. Diese Ergebnisse dürften ebenfalls durch die physiologische Telogenisation verfälscht sein. Zusätzlichen Zweifel an der Richtigkeit dieser Ergebnisse rufen folgende Tatsachen hervor:

Nach kurzer Behandlung gerieten alle Tiere in einen kachektischen Zustand und starben nach und nach bis zur 8. Woche alle. An den Injektionsstellen hatten sich entzündliche, z. T. eitrig infizierte Infiltrate gebildet. Toxische Entzündungen rufen bekanntlich Haarausfall in Form eines Telogeneffluvium hervor (BOSSE im Druck). Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß die Telogenisation durch die Infiltrate und nicht durch die Progesteronbehandlung ausgelöst wurde.

5. Histologische Praeparate

Bei der histologischen Auswertung der Nebennierenpraeparate ergab sich der Eindruck einer Rindenhypertrophie beim Vergleich mit Kontrollpraeparaten. Exakt ließ sich dieser Befund jedoch nicht sichern.

III. Statistischer Teil

In diesem Abschnitt soll geklärt werden, ob und inwieweit die Methode des Haarstatus verlässliche Werte liefert, oder anders ausgedrückt, ob die Ergebnisse für die Gesamtsituation des Haarbodens repräsentativ sind. Diese

Aussagen beziehen sich strenggenommen nur auf die Verhältnisse beim Meerschweinchen. Anhand theoretischer Überlegungen soll im weiteren Verlauf der Untersuchungen gezeigt werden, in welchem Maße sich die hier gewonnenen Erkenntnisse auf den Haarwuchs am Kopf des Menschen übertragen lassen.

1. Das Zahlenmaterial

Das Zahlenmaterial für die statistischen Berechnungen stammt aus dem Oestrogen-Hauptversuch. Die Aufbereitung dieses Zahlenmaterials läßt sich am besten an einem Beispiel erklären. Tabelle 8 stellt einen Ausschnitt aus dem Versuchsprotokoll des Oestrogen-Hauptversuchs dar. Die absoluten Zahlen der Haargruppen können ohne Schwierigkeit durch Umrechnung in Prozentwerte in relative Haarstadien umgewandelt werden. So entspricht etwa I/1 einem relativen Haarstatus von 76.4 %, II/1 entspricht 83.4 %, usw. Kommastellen wurden ab 0.5 aufgerundet. Wie Tabelle 8 zeigt, schwankt der Stichprobenumfang stark.

ABSOLUTER HAARSTATUS BLINDVERSUCH

MS 2 KOPFREGION

RELATIVER HAARSTATUS: 68

GRUPPE	1		2		3		4		5		6	
OBJEKT- TRÄGER	A	T	A	T	A	T	A	T	A	T	A	T
I	13	42	11	58	18	84	16	63	12	36	15	31
II	15	75	7	44	15	66	6	30	6	46	2	36
III	8	19	16	76	11	21	10	42	5	29	15	47
IV	6	49	2	7	15	44	7	26	16	60	12	45
V	20	80	9	49	16	56	16	68	14	95		
VI	1	21	4	54	11	55	12	80	8	89		
VII	31	128	11	55	8	28	2	38	15	108		
VIII	7	33	5	49	8	46	4	12				
SUMME	101	447	65	392	102	400	73	359	76	463	44	159

ANAGEN : $461 / \text{cm}^2 \cong 17.2 \%$

TELOGEN : $2220 / \text{cm}^2 \cong 82.8 \%$

GESAMT : $2681 / \text{cm}^2$

Tab. 8

Die Genauigkeit einer Stichprobe wird aber weitgehend durch ihren Umfang bestimmt. Die Abbildungen 11 bis 14 geben einen Eindruck davon. Extrem kleine Stichproben wie z. B. IV/2 können dementsprechend Verzerrungen in

das Ergebnis bringen. Es wurde daher festgelegt, daß der Stichprobenumfang n mindestens 39 betragen müsse. Stichproben mit $n < 39$ wurden mit der jeweils nächsten, deren $n < 39$ war, zusammengefaßt. (Für $n = 39$ ergab sich die geringste Verschiebung der Gesamtstichprobe und zugleich die beste Ausgleichsmöglichkeit für die Größe der Einzelstichproben). Da hierbei keine willkürliche Auswahl getroffen werden konnte, wurde die Grundbedingung, die von statistischem Material gefordert werden muß, nämlich die Zufälligkeit, nicht beeinträchtigt. Die Versuchsprotokolle aller 80 absoluten Haarstaten wurden in dieser Form bearbeitet. Dadurch konnten aus jedem Quadratzentimeter im Durchschnitt 39 relative Haarstaten bestimmt werden (Extremwerte 27 - 55).

Die Prozentwerte dieser relativen Haarstaten wurden klassifiziert (Klassenbreite $d = 5$) und in eine Frequenztafel eingetragen. Für die so erhaltenen Verteilungen brauchten nur noch die Standardabweichungen berechnet zu werden, da die jeweiligen Mittelwerte der Verteilung schon durch die quantitative Auswertung bestimmt worden waren (siehe Tab. 8). Die Standardabweichungen wurden nach folgender Formel errechnet:

$$s = \sqrt{\frac{\sum f_i \cdot (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

Es gilt:

f_i = Frequenz der Klasse i

x_i = Klassenmittelwert der Klasse i

$\bar{x}$ = Mittelwert der Verteilung ($\hat{=}$ absolutem Haarstatus)

$$N = \sum f_i$$

2. Prüfung der Verteilungen

Wenn es richtig ist, daß die Haarfollikel beim Meerschweinchen in ihrer Aktivitätsphase voneinander unabhängig sind und daher zufällig verteilt sind,

muß die Verteilung der relativen Haarstadien einer Gauß'schen Glockenkurve entsprechen. Das gilt natürlich nur, solange keine ausgeprägte Synchronisation des Haarzyklus eingetreten ist. Die Prüfung auf Normalverteilung wurde mit dem Wahrscheinlichkeitsnetz vorgenommen. Dazu wurden für jede Verteilung die kumulativen Frequenzen berechnet und in ein Wahrscheinlichkeitsnetz eingetragen. Ergibt die Verbindungslinie der Punkte annähernd eine Gerade, kann angenommen werden, daß die Verteilung normal ist. (Näheres hierzu siehe bei Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen 6. Aufl. 1960, p. 164).

Auf Grund der Prüfung mit dem Wahrscheinlichkeitsnetz erwiesen sich die Verteilungen als normal außer zur Zeit der Synchronisation im Telogen.

3. Zur Verlässlichkeit des relativen Haarstatus

Für jedes Meerschweinchen lagen aus dem Oestrogen-Hauptversuch die regionären absoluten und relativen Haarstadien vor, wobei der jeweilige relative Haarwurzelstatus unabhängig vom absoluten bestimmt worden war.

a) Der Vertrauensbereich des relativen Haarstatus

Schon der Vergleich der Kurven für den absoluten und relativen Haarstatus in Abb. 7, 8, 9 und 10 (%Telogen und %Telogen aus Versuch II) zeigt, daß diese auf verschiedene Weise gewonnenen Ergebnisse sehr gut übereinstimmen. Es fehlt aber noch der Beweis, daß diese gute Übereinstimmung tatsächlich vorhanden ist. Dazu wurde der Vertrauensbereich des relativen Haarstatus bestimmt

$$s_p = \sqrt{\frac{P \cdot (1 - P)}{n}}$$

Es gilt:

$$P = x \cdot 10^{-2} \quad (x = \text{relativer Haarstatus})$$

$$n_K = 25$$

$$n_{S,R,B} = 50$$

(Die verschiedenen Größen für n ergeben sich dadurch, daß der relative Haarstatus am Kopf aus 25, an den anderen Regionen aus 50 Haaren ermittelt wurde.)

Es kann nun die Bedingung aufgestellt werden, daß P (= relativer Haarstatus) innerhalb eines bestimmten Bereiches um den Mittelwert $\bar{p}$ (= absoluter Haarstatus) liegen muß. Fällt P außerhalb, ist ein signifikanter Unterschied gegeben und P muß dann als unrichtig angesehen werden. Dieser Bereich, der Vertrauensbereich, soll folgendermaßen definiert sein:

$P - t s_p \leq \bar{p} \leq P + t s_p$. Der Faktor t bestimmt die Größe des Vertrauensbereiches. Für $t = 2$ ist die Irrtumswahrscheinlichkeit 0.05. Es sollten sich also nicht viel mehr als 5 % Versager ergeben.

Die Bedingung $P - 2 s_p \leq \bar{p} \leq P + 2 s_p$ wurde nur in 77 von 80 Fällen geprüft, da sich in 3 Fällen ein relativer Haarstatus von 100 % ergeben hatte. Für diesen Wert kann mit der verwendeten Formel kein Vertrauensbereich mehr ermittelt werden.

In 5 Fällen wurde die Bedingung nicht erfüllt, was bedeutet, daß $\frac{5}{77} \cdot 100 = 6,5$ % Versager auftraten.

Die theoretische Versagerrate wird also nur um 1,5 % überschritten. Man kann daher sagen, daß mit dem relativen Haarstatus Ergebnisse erzielt werden, die für die Gesamtsituation der Follikelaktivität repräsentativ sind. In etwa 95 % aller Fälle wird der wahre Haarstatus (der dem absoluten Haarstatus entspricht) in einem Bereich von

$$P \pm 2 \sqrt{\frac{P(1-P)}{n}} \text{ liegen.}$$

4. Die praktische Anwendung der Methode am Menschen

Wie das Meerschweinchen, hat auch der Mensch einen unsynchronisierten Haarzyklus, bei dem die Aktivitätsphasen der einzelnen Haarfollikel voneinander unabhängig sind (BOSSE 1963; BOSSE und BURZYNSKI 1964; EBLING 1965; KIM und M. 1962; LYNFIELD 1960). Die Voraussetzungen für die Erhebung des

relativen Haarstatus bei Mensch und Meerschweinchen sind also grundsätzlich gleich. Dennoch besteht ein großer Unterschied, der bei wiederholtem Abnehmen des Haarstatus am Menschen zu groben Verfälschungen der Ergebnisse führen kann: Beim Meerschweinchen ist der Haarzyklus kurz, Anagen- und Telogenphase wechseln rasch. Das wirkt sich dahingehend aus, daß die durch Auszupfen von Haaren provozierte Anagenisation (KIM und M. 1962) schnell ausgeglichen wird. Bei entsprechend sorgfältiger Technik wird das Anagen/Telogen-Verhältnis auch bei längerer Beobachtungszeit nicht signifikant verschoben (BOSSE im Druck). Beim Menschen stellt das Anagenhaar die Dauerform dar, es wird jahrelang aufrecht erhalten (EBLING 1965; KLIGMAN 1959; LYNFIELD 1960). Ein mehrmaliges Ausziehen von Haaren an derselben Stelle wird daher eine langdauernde Zunahme von Anagenhaaren zur Folge haben. In diesem Falle wäre die Stichprobe (Haarstatus) nicht mehr repräsentativ für die Gesamtheit (Follikelaktivität des Capillitium).

Wird eine Verlaufsbeobachtung der Haarfollikelaktivität beim Menschen angestrebt, müssen die jeweiligen Entnahmestellen festgelegt werden, um ein wiederholtes Berühren dieser Stellen zu vermeiden. Diese Markierung ließe sich etwa mit einem einfachen Koordinatensystem anhand topographisch-anatomischer Bezugspunkte am Kopf durchführen.

Eine Verlaufsbeobachtung durch Bestimmung des Haarstatus in regelmäßigen, nicht zu kurzen Abständen ist in jedem Falle dennoch zu fordern, da dem Untersucher der normale Haarstatus des Patienten nicht bekannt ist. Der Patient kommt mit einer mehr oder minder starken Störung des Haarwuchses zur Untersuchung. Aus diesen beiden Gründen kann eine einmalige Bestimmung des Haarstatus keine Auskunft über die Tendenz der Haarerkrankung geben. Als erster Anhaltspunkt zur Beurteilung des Haarstatus kann das normale Anagen/Telogen-Verhältnis von 85/15 dienen (KLIGMAN 1961; WITZEL und BRAUN-FALCO 1963). Jedoch sollte man diesen Wert speziell bei männlichen Patienten nicht als strengen Grenzwert betrachten, da

BOSSE (im Druck) und WITZEL und BRAUN-FALCO (1963) zeigen konnten, daß sich das Anagen/Telogen-Verhältnis bei Männern mit zunehmendem Alter zugunsten des Telogenanteils verschiebt.

Die Abbildungen 11 bis 14 zeigen die Abhängigkeit der Breite des Vertrauensbereiches vom Stichprobenumfang. (Die Werte zur Aufstellung der Kurven wurden aus den Wissenschaftlichen Tabellen Geigy, 6. Aufl., 1960, pp. 85 ff. entnommen). Diese Abhängigkeit wirft die Frage auf, wie groß der Stichprobenumfang n in praxi zu wählen ist.

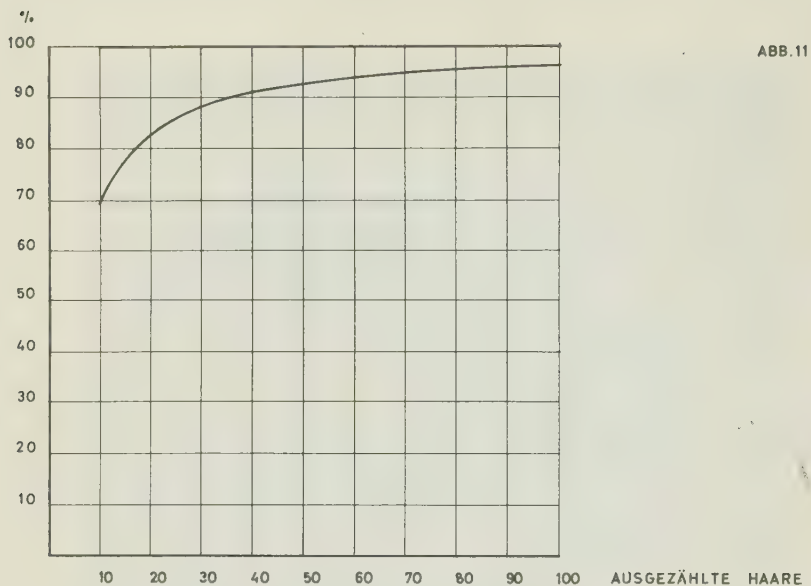
Die Größe n sollte 3 Bedingungen erfüllen:

1. Sie soll den Vertrauensbereich möglichst eng halten.
2. Sie soll eine einfache Umrechnung in Prozente erlauben.
3. Bei der Festsetzung der Größe n sollte außerdem Rücksicht auf den Patienten genommen werden.

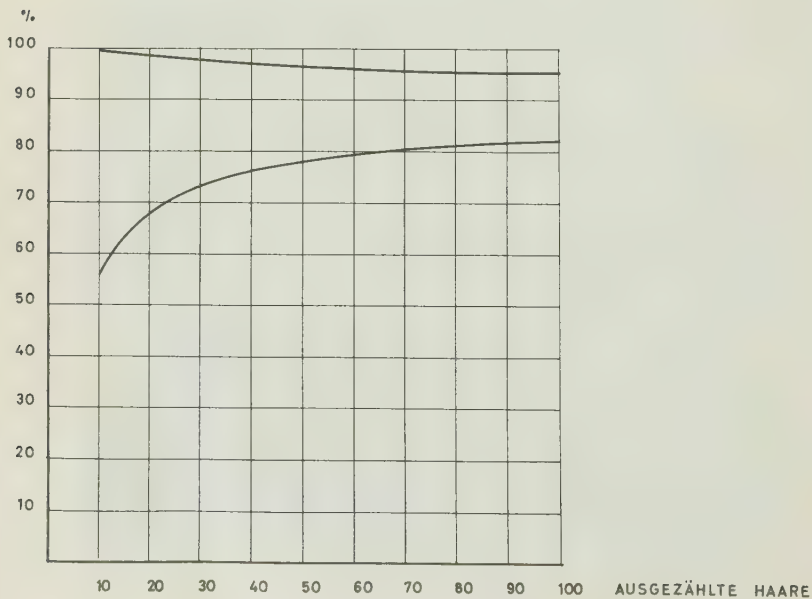
Ein Haarstatus, der aus 50 Haaren ermittelt wird, dürfte diesen Bedingungen am besten entsprechen; Wie Abb. 11 bis 14 zeigen, läßt sich der Vertrauensbereich nicht mehr wesentlich einengen, wenn der Stichprobenumfang n über 50 hinaus erhöht wird. Die Auszählung von 50 Haaren ermöglicht auch eine einfache Umrechnung in Prozentwerte. Zu Punkt 3. ist zu sagen, daß der Haarstatus meist an Patienten erhoben wird, die über Haarausfall klagen. Daher werden sie nur ungern eine größere Zahl von Haaren einer obendrein etwas schmerzhaften Diagnostik opfern. Da der Haarwuchs beim Menschen und beim Meerschweinchen - abgesehen von der Dauer des Haarzyklus - prinzipiell vergleichbar ist, lassen sich unter Beachtung der obengemachten Einschränkungen folgende Schlußfolgerungen für die Anwendung des Haarstatus am Menschen ziehen:

1. Der Haarstatus ist ein brauchbares Hilfsmittel in der Diagnostik von Haarerkrankungen. Er gibt ein Bild der Follikelaktivität, ermöglicht durch Wertung etwa pathologischer Haarwurzelformen eine Einteilung der jeweils vorliegenden Haarerkrankung und erlaubt u. U. sogar Rückschlüsse auf die Ätiologie (WITZEL und BRAUN-FALCO 1963; MAIBACH und MAGUIRE 1964; VAN SCOTT und REINERTSON 1957a; VAN SCOTT u. M. 1957b).

VERTRAUENSBEREICH FÜR HAARWURZELSTATUS 100 %



VERTRAUENSBEREICH FÜR HAARWURZELSTATUS 90 %



VERTRAUENSBEREICH FÜR HAARWURZELSTATUS 80 %

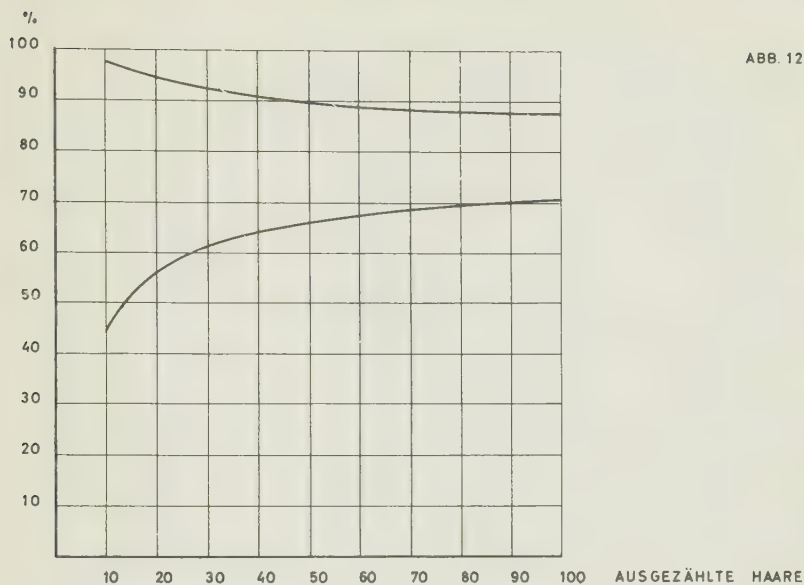
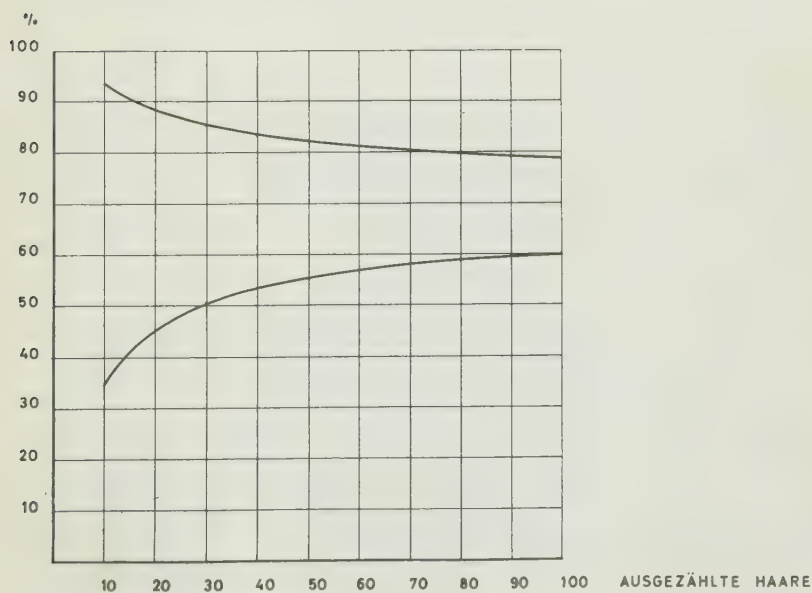
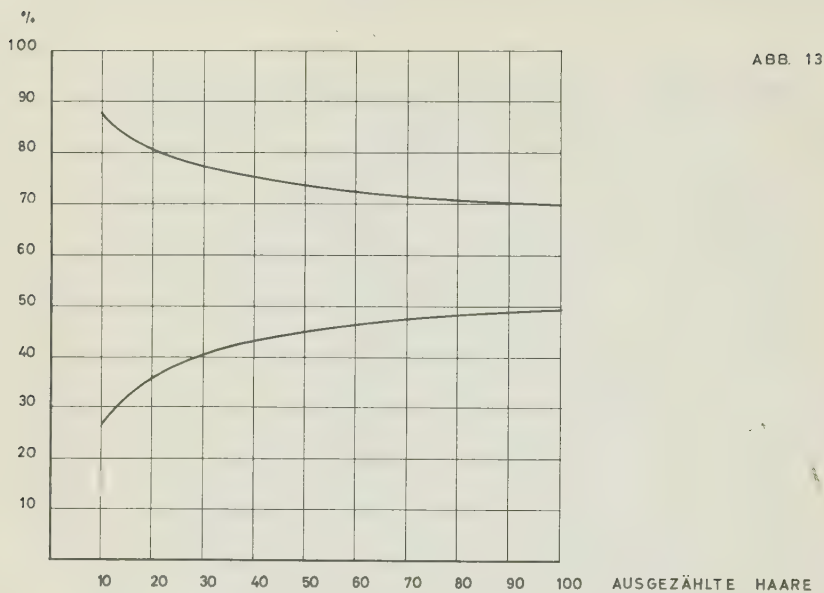


ABB. 12

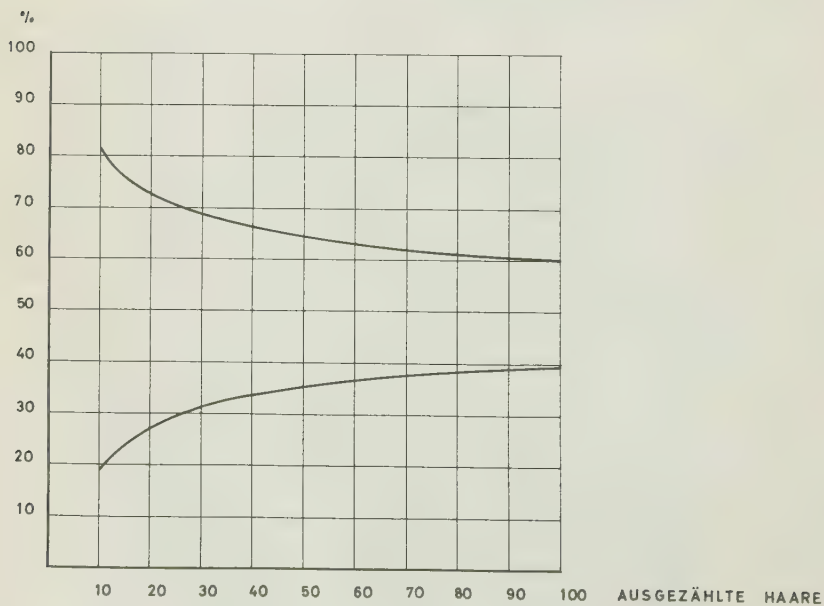
VERTRAUENSBEREICH FÜR HAARWURZELSTATUS 70 %



VERTRAUENSBEREICH FÜR HAARWURZELSTATUS 60%



VERTRAUENSBEREICH FÜR HAARWURZELSTATUS 50%



VERTRAUENSBEREICH FÜR HAARWURZELSTATUS 40%

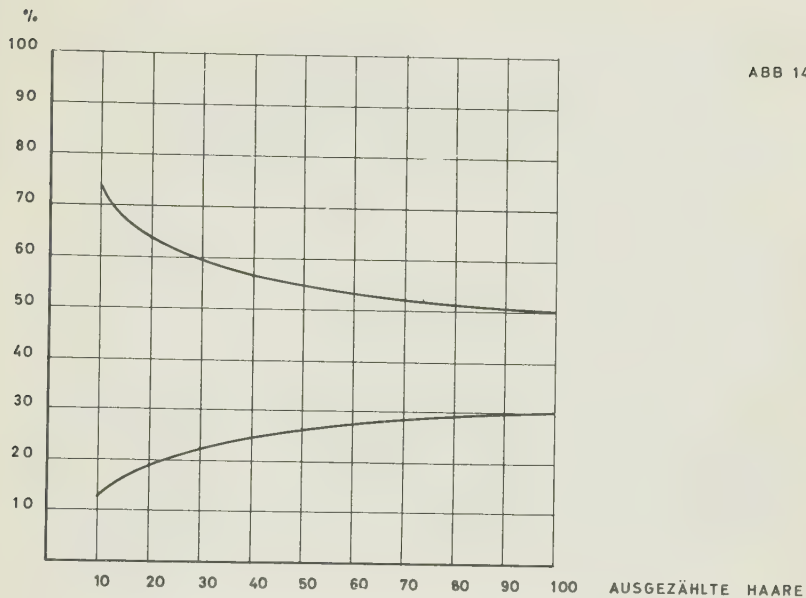
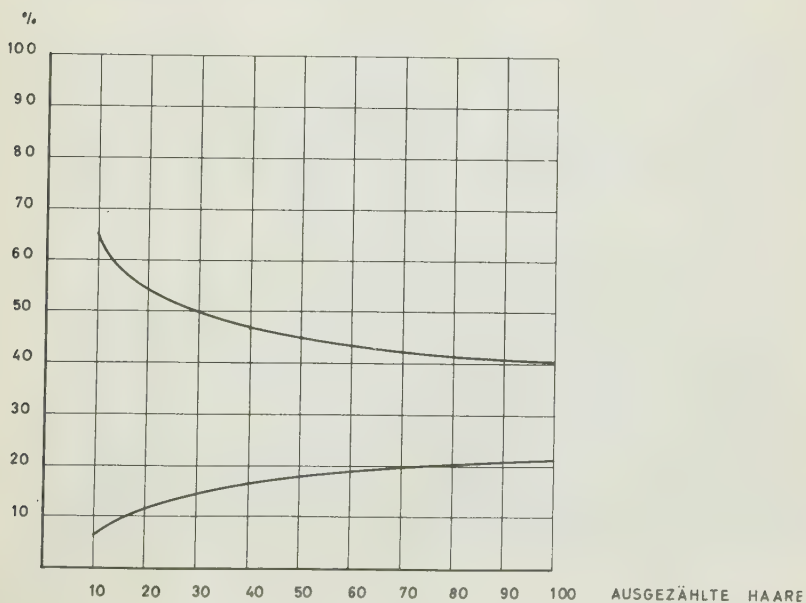
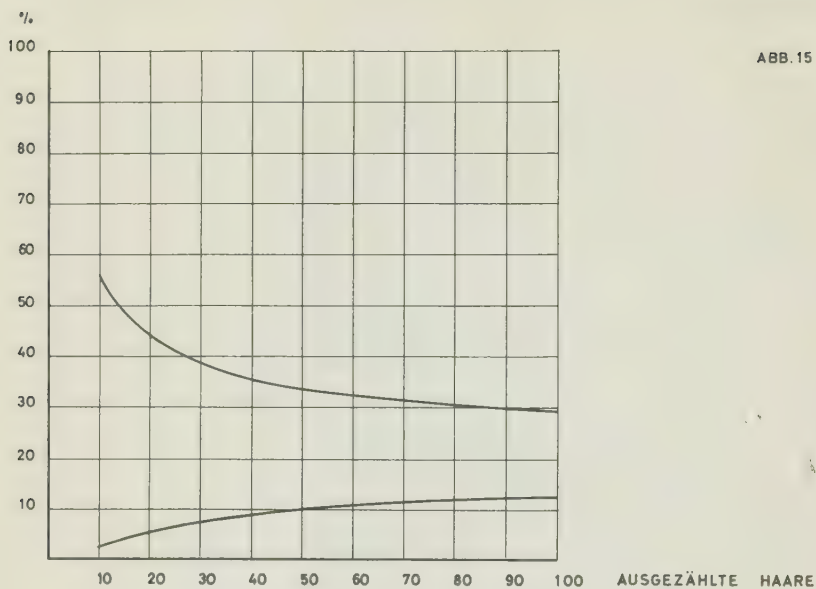


ABB 14

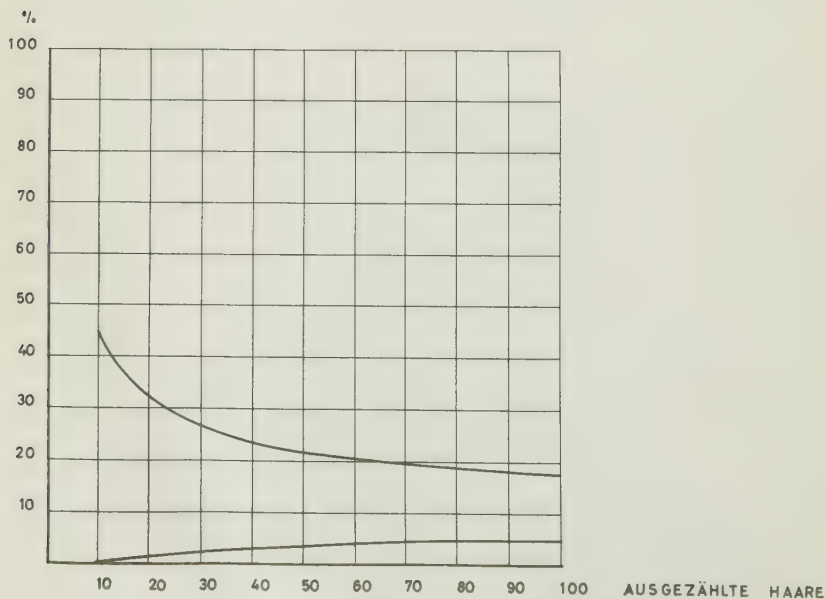
VERTRAUENSBEREICH FÜR HAARWURZELSTATUS 30%



VERTRAUENSBEREICH FÜR HAARWURZELSTATUS 20 %



VERTRAUENSBEREICH FÜR HAARWURZELSTATUS 10 %



2. Der wahre Telogenanteil dürfte auch beim Menschen in etwa 95 % der Fälle in einem Bereich von $P \pm 2 \sqrt{\frac{1-P}{n}}$ liegen.
(P = relativer Haarstatus $\cdot 10^{-2}$; n = Anzahl der ausgezählten Haare).

C. DISKUSSION

Da die methodisch-statistischen Untersuchungen am Beispiel des oestrogenbedingten Haarausfalls durchgeführt wurden, soll zuerst versucht werden, das Wesen dieser Form des Haarausfalls zu analysieren. Im weiteren Verlauf wird dann noch auf die Brauchbarkeit des Haarstatus in der Diagnostik eingegangen.

I. Die normale Haarfollikelaktivität beim Meerschweinchen

Die zur Diskussion stehenden Befunde beziehen sich streng genommen nur auf weibliche kurzhaarige Meerschweinchen. Da aber bisher von keinem Autor ein Geschlechtsunterschied im Haarwuchs nachgewiesen werden konnte, scheint eine Ausdehnung dieser Ergebnisse auf männliche Meerschweinchen berechtigt.

Die in den Blindversuchen zu den einzelnen Versuchsreihen ermittelten Normalwerte für den Haarstatus beim Meerschweinchen fügen sich gut in den Bereich ein, der in der einschlägigen Literatur als normal angegeben wird. (BOSSE u. KOSTANECKI 1964; BOSSE u. BURZYNSKI 1964; DAWSON 1930a). Das gilt auch für die Werte, die mittels quantitativer Auszählung gefunden wurden. Die statistische Auswertung dieser Ergebnisse zeigte, daß bei ein und demselben Tier kein regionärer Unterschied im Anagen/Telogen-Verhältnis besteht. An Kopf und Bauch schien der jeweilige Telogenanteil

zwar höher zu sein als an den anderen Regionen, doch ließ sich für diese Unterschiede keine Signifikanz sichern. Die von BOSSE u. BURZYNSKI (1964) und BOSSE (im Druck) postulierte höhere Telogenisation des Kopfes gegenüber den anderen Regionen konnte nicht bestätigt werden, was möglicherweise durch den Kollektivunterschied bedingt ist. Die Prüfung der Verteilungen aus dem Oestrogen-Hauptversuch sicherte die Behauptung, daß die Phasen der einzelnen Haarfollikel beim Meerschweinchen voneinander unabhängig sind (BOSSE und KONSTANEKI 1964; BOSSE und BURZYNSKI 1964, EBLING 1965; FLESCH 1961; KIM und M. 1962). Das gilt allerdings nur solange, als keine weitgehende Synchronisation des Haarzyklus eingetreten ist.

II. Die Follikelaktivität unter dem Einfluß der Schwangerschaft

Bei einem Vergleich der Follikelaktivität während der Schwangerschaft zwischen Mensch und Meerschweinchen fällt auf, daß es sich grundsätzlich um gleiche Vorgänge handelt, nur sozusagen unter entgegengesetzten Vorzeichen. Unter dem Einfluß der Schwangerschaft kommt es jeweils zu einer Synchronisation des Haarzyklus in der Dauerform der Haare. Bei der Frau wird der Haarzyklus im Anagen synchronisiert (LYNFIELD 1960), beim Meerschweinchen in der Telogenphase (DAWSON 1930, 1933; BOSSE und KOSTANECKI 1964; BOSSE und BURZYNSKI 1964). Der postpartale Haarausfall kommt beide Male dadurch zustande, daß eine Phase des Haarzyklus überwiegt und daher ein potentielles Gefälle zur anderen besteht. Mit anderen Worten, es sind jeweils mehr Follikel in einer Phase als normal, es können sich folglich auch mehr in die andere umwandeln. Nach Aufhören des synchronisierenden Einflusses wirkt sich dieses Gefälle aus: Bei der Frau in einer Telogenisation und Haarausfall, da die Telogenhaare nur locker im Follikel verankert sind. Beim Meerschweinchen kommt es zu einer Zunahme der Anagenhaare und zum Haarausfall, weil die nachwachsenden Haare die Telogenhaare aus den Follikeln schieben.

III. Mögliche pathophysiologische Wirkungsmechanismen

1. Stoffwechselbelastung durch die Feten

Beim stark behaarten Tier wird der Eiweiß-Stoffwechsel durch die Haarbildung erheblich belastet (MORETTI 1965; RICHTER 1963).

Während der Trächtigkeit tritt dazu eine weitere Belastung, nämlich der Bedarf des oder der Feten. Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß die Telogenisation, bzw. die Drosselung des Haarwuchses auf Grund des fetalen Eiweiß-Mehrbedarfs eintritt. Während Hungerperioden kann der Eiweißbedarf auch nicht voll gedeckt werden und es kommt dementsprechend zum Haarausfall wegen ungenügender Neubildung von Haaren (MORETTI 1965).

2. Hormonelle Faktoren

a) Oestrogen

Das Meerschweinchen gehört zu den wenigen Mammalia, die während der Schwangerschaft größere Mengen Oestrogen ausscheiden (DOCUMENTA GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen 1953, 1960). (Nach HEIDERMANN und KIRCHNER-KÜHN (1964) gehören dazu noch: Stute, Schwein, Tapir, Zebra-stute und Esel). ASDELL (1964) gibt für das Meerschweinchen folgende Werte für die Oestrogenausscheidung im Urin an:

Während der Hitze 250 R. E. /1. In der Frühschwangerschaft konnte er keine Oestrogenausscheidungen feststellen. Am 20. Tag stieg die Ausscheidung auf 250 R. E. /1, und erreichte zwischen dem 40. und 63. Tag 500 R. E. /1. Vergleicht man diese Werte mit dem Haarstatus während der Tragzeit, findet man eine streng positive Korrelation zwischen der Höhe der Oestrogenausscheidung und dem Telogenprozentsatz:

Die postkonzeptionelle Zunahme der Telogenhaare kann zwanglos dem erhöhten Oestrogenspiegel während der Hitze zugeordnet werden. Da das

Meerschweinchen eine spontane Ovulation hat, könnte gegen diese Annahme eingewendet werden, daß diese Schwankung im Anagen/Telogen-Verhältnis auch gefunden werden mußte, wenn man die Follikelaktivität nicht trächtiger Meerschweinchen über längere Zeit verfolgt. Dieser Einwand kann jedoch entkräftet werden: Bei keiner derartigen Untersuchung befanden sich die Tiere in derselben Phase ihres Sexualzyklus, so daß der oben erwähnte Effekt notwendigerweise in der Mittelwertberechnung untergehen mußte. In der vorliegenden Versuchsreihe bedingt die zeitliche Beziehung der Ergebnisse auf den Partus automatisch eine Synchronisation der Sexualzyklen der Einzeltiere. Dadurch wird die Schwankung in der Haarfollikelaktivität nach der Hitze auch in der Mittelwertberechnung offenbar.

Während der Frühschwangerschaft ist der Oestrogenspiegel nicht erhöht (ASDELL 1964), es kommt entsprechend in einer Gegenregulation zu einer Zunahme der Anagenhaare. Diese Zunahme war auch BOSSE und BURZYNSKI (1964) schon aufgefallen. Mit dem Anstieg des Oestrogenspiegels kommt es ab der 3. Woche erneut zu einer Zunahme der Telogenhaare, die sich bis zum Partus zu einer praktisch vollständigen Synchronisation im Telogen entwickelt. An Schulter und Rücken zeigt sich die fortschreitende Telogenisation erst ab der 3. Woche ante partum, also etwa parallel mit dem Anstieg des Oestrogenspiegels auf den Höchstwert. Diese strenge, positive Korrelation zwischen Höhe des Oestrogenspiegels und Höhe des Telogenprozentsatzes legt die Vermutung nahe, daß beim Meerschweinchen Oestrogen das wirksame Prinzip bei der Hemmung des Haarwuchses darstellt.

Diese Vorstellung läßt sich damit stützen, daß die Haarfollikelaktivität durch Oestrogenmedikation in derselben Weise beeinflusst wird wie durch die Trächtigkeit: Es kommt ebenfalls zu einer Synchronisation des Haarzyklus in der Telogenphase. Berücksichtigt man, daß das verwendete Präparat (Ovestin, Organon) eine Depotwirkung von 2 - 3 Tagen hat, (Angabe der Organon GmbH), wird deutlich, daß der Zeitraum zwischen Partus einerseits

und Absetzen des Praeparats andererseits und Beginn der Anagenisation mit jeweils etwa 3 Wochen gleich ist. Diese 3 Wochen stellen offenbar den Zeitraum dar, den die Haarfollikel nach der Ruhigstellung brauchen, bis sie neue Anagenhaare gebildet haben.

Die Anagenisation nach Oestrogenbehandlung ist gegenüber der postpartalen Anagenisationsperiode erheblich verkürzt. Betrachtet man jedoch die korrespondierenden Kurvenbilder (Abb. 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9 und 10), so ist die Ähnlichkeit im Verhalten der analogen Regionen unter den verschiedenen Versuchsbedingungen unübersehbar. Diese Ausführungen berechtigen zu dem Schluß, daß Oestrogen- direkt oder indirekt - für die Änderung des Haarwuchses beim Meerschweinchen während der Trächtigkeit verantwortlich ist (siehe dazu auch MOHN 1958).

b) Progesteron

Die Höhe des Progesteronspiegels während der Schwangerschaft zeigt zwar ebenfalls eine positive Korrelation zum Prozentsatz der Telogenhaare (MOHN 1958), und HENSEL (1939) sieht im Progesteron die wirksame Substanz, die beim trächtigen Meerschweinchen das Nachwachsen der Haare verhindert. Auch DANNEEL u. KAHLO (1947) schreiben die Unterbrechung des zyklischen Haarwuchses bei trächtigen atrichotischen Mäusen dem Progesteron zu. Aufgrund der Untersuchungen von LIPSCHÜTZ und M. (1957) und der eigenen Ergebnisse wirkt Progesteron zumindest beim Meerschweinchen dem Haarausfall, der normalerweise nach Oestrogenbehandlung beobachtet wird, eher entgegen. Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, weicht die Tendenz der Follikelaktivität unter Oestrogen-Progesteron-Behandlung - sofern überhaupt größere Verschiebungen im Anagen/Telogen-Verhältnis feststellbar sind - kaum von der unter alleiniger Oestrogenbehandlung ab. Die Veränderungen scheinen nur insgesamt etwas gedämpft. Es erscheint daher sehr unwahrscheinlich, daß Progesteron beim Meerschweinchen den Haarwuchs negativ beeinflußt (siehe auch MOHN 1958).

c) Einflüsse über das Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-System

Im Rahmen der Diskussion der Haarwuchsverhältnisse beim trächtigen Meerschweinchen sei nur darauf hingewiesen, daß Hypophysenvorderlappen (HVL) und Nebennierenrinde (NNR) während der Trächtigkeit genau dieselben Veränderungen erleiden wie nach Behandlung mit oestrogenen Substanzen. (BACHMANN 1954; BANIECKI 1928; ROMEIS 1940).

Eine Analyse dieser Veränderungen wird im Kapitel über die pathophysiologischen Wirkungsmechanismen der Oestrogene versucht.

IV. Die Follikelaktivität unter Oestrogenbehandlung

Aus den vorliegenden Versuchen geht eindeutig hervor, daß Oestrogenbehandlung beim Meerschweinchen den Haarwuchs hemmt und Haarausfall auslöst. Dieser Befund steht im Einklang mit den Ergebnissen von BOSSE (im Druck), BULBROOK und M. (1956), LIPSCHÜTZ und M. (1957), MOHN (1958), V. WATTENWYL (1941) und WHITAKER (1956). Einzig HENSEL (1939) steht dazu im Widerspruch: Trotz Oestrogenbehandlung wuchsen die Haare an epilierten Stellen normal nach. Die wahrscheinlichste Erklärung dafür bietet die Tatsache, daß Epilation eine Neubildung von Haaren provoziert (KIM und M. 1962). Dieser Reiz ist offenbar so stark, daß er den Hemmeffekt von Oestrogenen durchbrechen kann.

Die Haarwuchshemmung durch Oestrogene ist kein auf das Meerschweinchen beschränktes Phänomen, sondern auch bei Ratten (BAKER und WHITAKER 1949; WISSENSCHAFTL. TABELLEN GEIGY 1960; FORBES 1942; HOOKER und PFEIFFER 1942, 1943; JOHNSON 1958b; MARCHIONINI und DRAESEKE 1938; MOHN 1958; WHITAKER und BAKER 1951), Mäusen (DANNER 1940; MOHN 1958) und Hunden (MOHN 1958) beobachtet worden. TRENTIN und M. (1952) konnten allerdings beim Hund den Haarwuchs nicht durch Oestrogen

beeinflussen. In den Versuchen von DANNEEL und KAHLO (1947) mit atrichotischen Mäusen war Oestrogen ebenfalls wirkungslos.

Unter dem Einfluß der Therapie kommt es beim Meerschweinchen zu einer fortschreitenden Telogenisation, was bedeutet, daß Oestrogen ganz offenbar die Neubildung von Anagenhaaren unterdrückt. Nach Beendigung der Behandlung befinden sich praktisch alle Follikel in der Ruhephase. Dies spricht gegen die Auffassung, daß Oestrogene das Anagenstadium verlängern (EBLING 1965). Da Telogenhaare nur locker in den Follikeln verankert sind, tritt parallel zu der Telogenisation ein diffuses Effluvium ein, was zur Folge hat, daß zum Zeitpunkt des Telogenmaximum eine größere Anzahl von Haarfollikeln leer sein muß. V. WATTENWYL (1941) konnte das im histologischen Präparat nachweisen.

Drei Wochen nach Absetzen der Injektion beginnt sich eine Regeneration bemerkbar zu machen: Der relative Haarstatus verschiebt sich leicht zugunsten der Anagenhaare. Beobachtet man diesen Vorgang in quantitativer Auszählung, fällt zunächst das starke Telogeneffluvium auf, das zwischen der 9. und 10. Woche auftritt. Dieser Telogenverlust wird aber durch die Zunahme der Anagenhaare wettgemacht. Da während dieser Zeit die Gesamtzahl der Haare konstant bleibt, muß man zwingend folgern, daß die neuwachsenden Anagenhaare die Telogenhaare aus den Follikeln drängen. In der folgenden Woche tritt der Ausfall von Telogenhaaren gegenüber der Zunahme von Anagenhaaren zurück. Gleichzeitig erreicht auch die Gesamtzahl der Haare wieder ihr normales Niveau. Damit sind die leeren Follikel wieder aufgefüllt und die Regeneration hat ihren vorläufigen Abschluß gefunden. Allerdings ist das normale Anagen/Telogen-Verhältnis noch nicht wiederhergestellt. Auf Grund des beinahe gleichzeitigen Aktivwerdens von ca. 25 % aller Follikel sind diese jetzt gleich "alt". Nach DAWSON (1930) dauert die Anagenphase beim Meerschweinchen durchschnittlich 4 Wochen. Innerhalb dieser Zeit muß also mit einer erneuten Zunahme der Telogenhaare gerechnet werden. Diese ist in der Tat zwischen der 12. und 13. Woche,

d. h. 4 Wochen nach Beginn der Regeneration, zu beobachten. Dabei fällt die Anzahl der Anagenhaare durch Umwandlung in Ruhehaare fast auf das Niveau wie bei Beginn der Regeneration zurück. Die Telogenisation hat einen neuerlichen Haarausfall zur Folge. Das weitere Kurvenbild spricht dafür, daß sich derselbe Vorgang nach Art einer stark gedämpften Schwingung wiederholt, bis das normale Anagen/Telogen-Gleichgewicht wieder hergestellt ist. Abb. 5 scheint das zu bestätigen. Der genaue endgültige Zeitpunkt, zu dem der normale Haarstatus wieder erreicht ist, kann folglich aus den gewonnenen Ergebnissen nicht angegeben werden. Soweit aus den Kurven zu ersehen ist, scheint das frühestens in der 15./16. Woche der Fall zu sein, wahrscheinlich jedoch erst in der 21. Woche. Der erstgenannte Termin würde dem von BOSSE (im Druck) gefundenen entsprechen.

Aus den obigen Ausführungen lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Der Haarausfall unter und nach Oestrogenbehandlung ist ein echtes Telogeneffluvium, es fallen nur normale Telogenhaare aus.
2. Dieser Haarausfall ist mindestens dreiphasig:
 1. Phase = "Degenerationsphase"
Praktisch alle Anagenhaare wandeln sich in Telogenhaare um, lockern sich und fallen z. T. aus.
 2. Phase = "Regenerationsphase"
Der Ausfall von Telogenhaaren wird voll durch das Nachwachsen von Anagenhaaren ersetzt.
 3. Und eventl. weitere Phasen = "Ausgleichsphasen"
Das Anagen/Telogenverhältnis wird normalisiert.
3. Der Haarausfall nach Oestrogenbehandlung ist kein pathologischer Haarverlust, sondern Ausdruck einer Regeneration. (Siehe auch KLIGMANN 1961).
4. Da aller Wahrscheinlichkeit nach das Effluvium post partum durch Oestrogene bedingt ist, muß auch dieses als Ausdruck einer Regeneration angesehen werden.

V. Mögliche Wirkungsmechanismen der Oestrogene

1. Bei lokaler Anwendung

Nach den Ergebnissen von WHITAKER (1956) und WHITAKER und BAKER (1951) unterdrücken Oestrogene auch bei lokaler Anwendung den Haarwuchs. Allerdings konnte nur beim Meerschweinchen ein streng lokaler Effekt nachgewiesen werden (WHITAKER 1956), während bei Ratten schon nach Applikation kleinster Dosen eine generalisierte Hemmung des Haarwuchses beobachtet wurde (WHITAKER 1956; WHITAKER und BAKER 1951).

Verschiedene Gründe, die im nächsten Kapitel dargelegt werden, deuten darauf hin, daß der rein lokalen Wirkung andere Mechanismen zu Grunde liegen als der systemischen. Es sollen daher zunächst die möglichen Mechanismen der lokalen Unterdrückung der Follikelaktivität zur Diskussion gestellt werden.

a) Beeinflussung der Haarfollikel über das Gefäß-Bindegewebs-System

Haarfollikel sind in der Anagenphase mitotisch höchst aktive Gebilde (BULLOUGH und LAWRENCE 1958), die einen hohen Energiebedarf haben. Aus diesem Grund ist der Haarfollikel auch gut kapillarisiert (BARGMANN 1959), damit die nötigen Substrate zur Deckung dieses Bedarfs herangeführt werden können. Oestrogene vermindern die Permeabilität der Kapillaren (MOHN 1958; WELLS 1961) und des Bindegewebes (WELLS 1961), wodurch der Diffusionswiderstand für die Nährstoffe erheblich steigen dürfte. Es ist vorstellbar, daß dadurch das Nährstoffangebot für die Matrixzellen soweit gedrosselt wird, daß es ihnen unmöglich gemacht wird, ein neues Haar zu bilden.

b) Direkter zytotoxischer Effekt

Eine weitere Möglichkeit zur Erklärung der lokalen Unterdrückung des Haarwuchses läßt sich aus den Beobachtungen v. MÖLLENDORFFs (1941) ableiten: v. MÖLLENDORFF konnte nachweisen, daß künstliche und natürliche

Oestrogene und andere Steroidhormone in schwächsten Konzentrationen das Wachstum von Kaninchen-Fibroblastenkulturen hemmen. Im einzelnen fand er, daß Oestron (Oestradiol, Stilboestrol) noch in einer Verdünnung von 1/10 000 (1/150 000, 1/400 000) eine Wachstumshemmung hervorrief. Dabei konnten 20 - 39 % (39 %, 15 - 50 %) atypische Mitosen und Chromosomenabsprengungen beobachtet werden.

Es ist durchaus vorstellbar, daß das Aktivwerden der Follikel auf diese Weise verhindert werden könnte. Allerdings ist es fraglich, ob diese in vitro Befunde auf in vivo Bedingungen übertragen werden können.

Die diskutierten Mechanismen würden den lokalen Hemmeffekt erklären, da die lokal aufgetragenen Oestrogene entlang der Haarschäfte direkt zu ihren Angriffspunkten gelangen und somit nur am Auftragungsort zur Wirkung kommen könnten.

Die generalisierte Hemmung nach lokaler Anwendung kann nur durch Resorption erklärt werden, wodurch die Oestrogene dann systemwirksam würden.

2. Bei systemischer Anwendung

Ausgehend vom morphologischen Aufbau des Haarfollikels sollen zunächst die einzelnen Strukturen als Angriffspunkte für die Oestrogene betrachtet werden. Dabei kommen in Frage:

- a) Das Gefäß-Bindegewebs-System
- b) Vegetative Nervenfasern
- c) Die Matrixzellen.

Dazu kommen

- d) Eingriffe in den Stoffwechsel, die sich letztlich auch wieder auf die Matrixzellen auswirken müßten.

a) Einflußnahme über das Gefäß-Bindegewebs-System

Die Haarwuchshemmung auf diesem Wege könnte bei systemischer Applikation

nach denselben Prinzipien erklärt werden wie bei lokaler Anwendung.

b) Einflußnahme über vegetative Nervenfasern

Neben einer guten Kapillarisation weist der Haarfollikel eine reiche nervöse Versorgung auf (BARGMANN 1959). Danach wäre es denkbar, daß die Oestrogene über vegetative Nervenfasern Einfluß auf den Haarfollikel gewinnen könnten. Dieser Annahme widersprechen aber die Ergebnisse von WHITELEY (1958), der am Kaninchen nachweisen konnte, daß die Phasen der Haarwurzeln einem autonomen Rhythmus unterliegen, der nicht durch nervöse Impulse moduliert werden kann. RICHTER (1962) kommt auf Grund ausgedehnter Literaturstudien ebenfalls zu dem Ergebnis, daß der Haarwuchs nicht auf nervösem Weg gesteuert wird.

c) Beeinflussung der mitotischen Aktivität

VON MÖLLENDORF (1941) konnte zeigen, daß Oestrogene in vitro die Mitosen stören. Ausgedehnte in vivo Versuche über den Eingriff von Oestrogen in die mitotische Aktivität der Mäuseepidermis liegen von BULLOUGH (1949a, b, 1952b) vor. Nach diesen Untersuchungen kommt es nach Oestrogeninjektionen bereits nach 3 Stunden zu einer bemerkenswerten Zunahme der Mitosen, die bis 6 Stunden kontinuierlich ansteigt (1949b). Wurden die Injektionen in zwölfstündigem Abstand gegeben, stieg die Mitoserate nach der 1. Injektion auf das 2 1/2-fache, nach der zweiten auf das 5-fache des Normalwertes. Nach der 3. und 4. Injektion sank die mitotische Aktivität auf subnormale Werte (1949a, 1952b). Nach Implantation von 0.5 mg Oestradiol konnte die Wirkung über 4 Wochen verfolgt werden: Die mitotische Aktivität sank kontinuierlich ab und erreichte am Ende der Behandlungszeit ihren Tiefstwert (1952b). Dazu im Widerspruch fand EBLING (1953) bei Ratten nach Oestradiolimplantation (Verweildauer 4 Wochen) die mitotische Aktivität der Epidermis auf das 2-fache erhöht. Gleichzeitig war aber die Epidermisdicke um mehr als 1/3 reduziert.

Nach den Ergebnissen von BULLOUGH bremsen Oestrogene die mitotische Aktivität ganz erheblich. Da andererseits nach BULLOUGH (1952b) die

Oestrogene kräftig mitogen wirkende Hormone sind, kann die Mitosehemmung keine Oestrogenwirkung sein. Wie ist dann aber diese Depression der mitotischen Aktivität zu erklären? BULLOUGH (1952b) macht die Nebennierenrinden-Hormone dafür verantwortlich. Er konnte nämlich bei gleichzeitiger Gabe von Oestrogen und Cortison keine initiale Zunahme der Mitosen feststellen.

Zur Prüfung dieser These ist eine Analyse der Veränderungen im Hypophysen-Nebennieren-System nach Oestrogenzufuhr nötig.

3. Veränderungen des Hypophysen-Nebennieren-Systems unter Oestrogenbehandlung

a) Die Nebennieren

In fast allen Arbeiten über den Effekt natürlicher und künstlicher Oestrogene auf die Nebenniere wird von einer Gewichtszunahme, bzw. Hypertrophie der Nebenniere gesprochen (ALLEN und BERN 1942; BACHMANN 1954; BAKER und WHITAKER 1949; BULLOUGH 1952b; CARTER 1956; CLAYTON und HAMMANT 1959; ELLISON und BURCH 1936; JOHNSON 1958c; PINTO 1941; TEPPERMAN und M. 1943). Nähere Untersuchungen zeigten, daß die Hypertrophie auf die Nebennierenrinde beschränkt bleibt (ALLEN und BERN 1936; BACHMANN 1954; BULLOUGH 1952b; CLAYTON und HAMMANT 1959; ELLISON und BURCH 1936; PINTO 1941; TEPPERMAN und M. 1943). Die eigenen Untersuchungen stehen zu diesen Befunden nicht im Widerspruch. Diese Reaktion ist für alle gängigen Labortierarten (Maus, Ratte, Meerschweinchen) einheitlich (TEPPERMAN und M. 1943). Einzig DANNER (1940) und HOOKER und PFEIFFER (1942) finden eine Verkleinerung der Nebennieren. CLAYTON und HAMMANT (1959) und v. WATTENWYL (1941) beobachten bei weiblichen Meerschweinchen zwar keine Hypertrophie, aber eine Lipoidentspeicherung der Nebennierenrinde,

speziell im Bereich der Zona fasciculata. Nach BACHMANN (1954) ist die Zona fasciculata der Bildungsort für die Glucocorticoide. Das Bild einer Hypertrophie und Entspeicherung der Nebennierenrinde läßt den Schluß zu, daß Oestrogene auf die Nebennierenrinde deutlich stimulierend wirken. Diese Anregung der NNR muß via Hypophysenvorderlappen erfolgen, da 1. kein anderes direkt NNR-anregendes Prinzip als ACTH bekannt ist (DOCUMENTA GEIGY 1953) und 2. bei hypophysenlosen Tieren mit Oestrogenen keine NNR-Hypertrophie hervorgerufen werden kann (PINTO 1941; ELLISON und BURCH 1936), das gilt auch dann, wenn genügend ACTH zugeführt wird, um eine Atrophie der NNR zu verhindern (TEPPERMAN und M. 1943).

Danach müßte die Hypophyse nach Oestrogenbehandlung ebenfalls das Bild einer gesteigerten Aktivität bieten.

b) Die Hypophyse

Ein erstes Anzeichen für die gesteigerte Aktivität der Hypophyse unter Oestrogeneinfluß bietet die fast durchweg gefundene Vergrößerung (BAKER und WHITAKER 1949; CRAMER und HORNING 1936; ELLISON und BURCH 1936; HOOKER und PFEIFFER 1943; ROMEIS 1940, TEPPERMAN und M. 1943; WOLFE und CHADWICK 1936). Diese Hypertrophie wird meist im Verein mit z. T. extremer Degranulation der baso- und eosinophilen Zellen beschrieben (CRAMER und HORNING 1936; ROMEIS 1940; WOLFE und CHADWICK 1936). WETZSTEIN (1940) beobachtete im Wesentlichen nur eine Verminderung und Degranulierung der basophilen Zellen. Das Bild Hypertrophie und Degranulation wird bei ROMEIS (1940) als Ausdruck einer verstärkten Produktion und Sekretion glandotroper Hormone interpretiert, bei der keine Zeit zur granulären Speicherung bleibt.

Über die Zuordnung der einzelnen Zelltypen zu den Hormonen herrscht eine gewisse Unsicherheit. Viele Anzeichen lassen aber darauf schließen, daß die basophilen Zellen neben anderen glandotropen Hormonen auch das

ACTH bilden (DOCUMENTA GEIGY 1960; REIN-SCHNEIDER 1960; CUSHING 1932 zit. n. Christy; CHRISTY 1963). Die eosinophilen Zellen sind ganz offensichtlich die Zellen der STH-Bildung (DOCUMENTA GEIGY 1960, BARGMANN 1959; REIN-SCHNEIDER 1960; CHRISTY 1963).

Das Bild, das die Hypophyse unter Oestrogenbehandlung bietet, kann nach den obigen Ausführungen sehr wohl mit einer verstärkten ACTH-Sekretion vereinbart werden.

Die offenbar gleichzeitig erhöhte STH-Aktivität könnte mit dem Antagonismus zwischen ACTH und STH zusammenhängen, den EVANS und M. (1943) und MARX und M. (1943) nachgewiesen haben.

Die Schlußfolgerung muß also lauten:

Oestrogene regen über den Hypophysenvorderlappen (ACTH) die Nebennierenrinde zur Produktion von Glucocorticoiden an. Diese Theorie führt zurück auf das eigentliche Thema der Wirkungsmechanismen der Oestrogene bei der Beeinflussung des Haarwuchses und man muß sich nun die Frage stellen, ob die Oestrogenwirkung nicht mittelbar ist, d. h. ob der eigentliche Effekt nicht den Nebennierenrinden-Hormonen zuzuschreiben ist. Um diese Frage beantworten zu können, muß untersucht werden, wie Oestrogene bei adrenalectomierten Tieren wirken.

4. Wirkung der Oestrogene bei adrenalectomierten Tieren

Es ist bekannt, daß nach Adrenalectomie der Haarwuchs beschleunigt ist (JOHNSON 1958c; MOHN 1958; RALLI und GRAEF 1943; WHITAKER und BAKER 1951; WHITELEY 1958). Dies deutet neben anderen Tatsachen (siehe weiter unten) darauf hin, daß die Nebennieren bzw. ihre Hormone den Haarwuchs hemmen.

Wenn die Theorie stimmt, daß Oestrogene den Haarwuchs über eine Stimulation der Nebennierenrinde beeinflussen, dürften adrenalectomierte Tiere nicht auf Oestrogene reagieren.

Zu dieser Frage liegen einheitliche Befunde vor, die besagen, daß bei adrenalectomierten Tieren nach Oestrogentherapie keine Unterdrückung des Haarwuchses festzustellen ist (BAKER und WHITAKER 1949; INGLE und BAKER 1951; JOHNSON 1958c; WHITAKER und BAKER 1951). Außerdem wirkt Oestrogen bei adrenalectomierten Tieren nicht depressorisch auf die mitotische Aktivität (BULLOUGH 1952b). Den Beweis, daß Oestrogene nur in Gegenwart von NNR-Hormonen haarwuchshemmend wirken, liefern INGLE und BAKER (1951), die adrenalectomierten Ratten gleichzeitig Adrenalextrakt und Oestradiol injizierten. Unter dieser Therapie trat der übliche Inhibitoreffekt der Oestrogene wieder auf.

Bis hierher konnte ein befriedigender Nachweis dafür erbracht werden, daß Oestrogene den Haarwuchs auf indirektem Weg über die NNR-Hormone hemmen. Das noch fehlende Glied in der Beweiskette ist die Wirkung von Corticosteroiden auf den Haarwuchs.

5. Wirkung der NNR-Hormone auf den Haarwuchs

Auf Grund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeiten kann nicht daran gezweifelt werden, daß Corticosteroide und NNR-Extrakte imstande sind, den Haarwuchs zu hemmen (BAKER und WHITAKER 1933; DOCUMENTA GEIGY 1960; FUKUYAMA und BAKER 1958; MOHN 1958; MORILL und HERRMANN 1961; WHITAKER und BAKER 1951; WHITAKER 1956; WHITELEY 1958). Außerdem bewirken die NNR-Hormone eine Verminderung der Permeabilität der Gefäße (ROTHMAN 1961; WELLS 1961) und eine Senkung des Sauerstoffverbrauches in Geweben (zit. n. BUTCHER 1943).

Da ACTH die Produktion und Ausschüttung von NNR-Hormonen fördert, ist es nicht verwunderlich, daß auch nach ACTH-Zufuhr verminderter Haarwuchs beobachtet wird (BAKER, INGLE und LI 1948; JOHNSON 1958c). Durch ACTH-Behandlung wurden daneben auch andere mitotisch aktive Strukturen, nämlich die Epiphysenknorpel in ihrem Wachstum gebremst (MARX und M. 1943). Die behandelten Tiere blieben gegenüber unbehandelten auch erheblich im Gewicht zurück. (EVANS und M. 1943).

Nach MOHN (1958) greifen Cortison und Analoga nur in die frühesten Phasen des Anagenstadiums hemmend ein. Ist das Haarwachstum erst einmal in Gang, wird es nicht mehr unterbrochen. Dasselbe gilt für die "zytostatische" Wirkung von Cortison: Insgesamt wirkt Cortison zwar mitosehemmend, was daraus hervorgeht, daß nach 2 mg Cortison s. c. keine Mitosen in der Mäuseepidermis und in ihren Haarfollikeln mehr festgestellt werden konnten, bereits angelaufene Mitosen jedoch nicht mehr gestoppt wurden (BULLOUGH 1952a).

Daraus läßt sich ableiten, daß Cortison in die Antephase der Mitose (BULLOUGH und LAWRENCE 1958) eingreift, die der Bereitstellung der zur Teilung nötigen Energie dient.

6. Oestrogene und NNR-Hormone im Stoffwechselgeschehen

Es wurde schon betont, daß der Eiweiß-Stoffwechsel beim Tier durch die Haarbildung stark belastet wird (MORETTI 1965; RICHTER 1963) und daß Hungerzustände demzufolge zu Haarausfall führen können (MORETTI 1965). Da nun unter Oestrogen-therapie Gewichtsverlust eintritt (BAKER und WHITAKER 1949; HOOKER und PFEIFER 1942, 1943; METTES 1949; ZONDEK 1936) - siehe auch Abb. 4 - könnte man argumentieren, daß Oestrogene als Appetitzügler wirken und so die Tiere in ein Nahrungsdefizit bringen. METTES (1949) konnte jedoch zeigen, daß der Gewichtsverlust bei Zufuhr natürlicher Oestrogene nicht wegen verminderter Nahrungsaufnahme eintritt. Stilboestrol wirkt dagegen als Appetithemmer.

Betrachtet man die allgemeine Wachstumshemmung, die unter Oestrogenmedikation zu beobachten ist unter dem Blickwinkel einer sekundären NNR-Wirkung, kommt man der Lösung näher. Weder bei hypophysekтомierten noch bei adrenektomierten Tieren zeigt Oestrogen Wirkung (TEPPERMAN und M. 1943). Es wurde weiter oben schon darauf hingewiesen, daß unter Oestrogeneinfluß höchstwahrscheinlich speziell die Glucocorticoidproduktion gesteigert wird und diese wirken bekanntlich katabol, d. h. einer Eiweiß-Synthese entgegen.

Es kann nun folgende Theorie aufgestellt werden:

Oestrogene stimulieren über den HVL (ACTH) die Glucocorticoidproduktion der NNR. Der vermehrte Anfall an Glucocorticoiden führt zu einem allgemeinen Eiweiß-Katabolismus. Dadurch wiederum wird die Haarbildung gestört.

Zur Stützung dieser Theorie können folgende Tatsachen angeführt werden:

1. Haarbildung belastet den Eiweiß-Stoffwechsel beim stark behaarten Tier erheblich (MORETTI 1965; RICHTER 1963).
2. Unter Oestrogenbehandlung wird eine vermehrte Stickstoffausscheidung im Urin beobachtet und eine erhöhte Glycogenspeicherung in der Leber. (TEPPERMAN und M. 1943), was die katabole Stoffwechsellaage praktisch beweist.

In Bezug auf das Meerschweinchen hat die aufgestellte Theorie allerdings einen Schönheitsfehler: Es konnte bisher durch Corticosteroide keine Wachstumshemmung erzeugt werden (MOHN 1958; WHITAKER 1956). Dennoch weisen die histologischen Befunde der Nebennierenrinde und die 2-3-fach erhöhte 17-Ketosteroidausscheidung nach Stilboestrolbehandlung (auch Cortisol kann in dieser Form ausgeschieden werden) darauf hin, daß dieser Mechanismus auch für das Meerschweinchen gilt.

Darüberhinaus konnte ASDELL (1964) zeigen, daß der 17-Ketosteroidspiegel während Trächtigkeit und Hitze ansteigt. Die 17-Ketosteroide müssen aus der NNR stammen, da eine Ovariectomie zu keiner Verminderung der Ausscheidung führt.

VI. Schlußbemerkung zum Effluvium post partum beim Tier

Da während der Trächtigkeit an Hypophyse und Nebennierenrinde dieselben Veränderungen gefunden werden wie unter Oestrogenbehandlung, und da Oestrogene aller Wahrscheinlichkeit nach für die Dämpfung der Follikelaktivität verantwortlich sind, dürfte der oben abgeleitete Wirkungsmechanismus auch hier eine wesentliche Rolle spielen.

VII. Kritische Wertung des Haarstatus als Untersuchungsmethode

Aus den im statistischen Teil gemachten Ausführungen geht hervor, daß der relative Haarstatus beim Meerschweinchen in etwa 95 % der Fälle Ergebnisse liefert, die innerhalb des statistischen Streubereichs von $\pm 2s$ liegen.

$$(s = \pm \sqrt{\frac{1 - P}{n}})$$

Geht man von der Tatsache aus, daß der Mensch ebenso wie das Meerschweinchen einen unsynchronisierten Haarzyklus hat, bei dem die Aktivitätsphasen der einzelnen Follikel unabhängig voneinander sind (BOSSE 1963; BOSSE und BURZYNSKI 1964; EBLING 1965; KIM und M. 1962; LYNFIELD 1960), ergibt sich eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Voraussetzungen für die Erhebung des Haarstatus bei Mensch und Meerschweinchen. Dazu ist einschränkend zu bemerken, daß die Anagenphase beim Menschen ungleich länger ist als beim Meerschweinchen. Beim Meerschweinchen wechseln Anagen- und Telogenphase schnell, was sich dahingehend auswirkt, daß ein durch wiederholtes Zupfen an der gleichen Stelle ausgelöster Haarzyklus leicht ausgeglichen wird. Beim Menschen dagegen wird die Anagenphase jahrelang aufrechterhalten (EBLING 1965; KLIGMAN 1959; LYNFIELD 1960). Deshalb kann ein etwa induzierter Haarzyklus nicht ausgeglichen werden und führt bei wiederholter Abnahme des Haarstatus an derselben Stelle zu einer

erheblichen Verfälschung des Ergebnisses. Diesem Umstand wird man bei der Verlaufsbeobachtung einer Haarerkrankung Rechnung tragen müssen. Die jeweiligen Entnahmestellen müssen festgelegt werden, damit man ihre nochmalige Berührung vermeidet. Eine solche Markierung ließe sich etwa mit einem einfachen Koordinatensystem anhand topographisch-anatomischer Bezugspunkte am Kopf durchführen. Eine Verlaufsbeobachtung der Haarkerkrankheit durch Bestimmung des Haarstatus in regelmäßigen, nicht zu kurzen Abständen ist in jedem Fall zu fordern, da der Untersucher den normalen Haarstatus des Patienten nicht kennt und sich nur durch längeres Beobachten der Follikelaktivität ein Bild von der Tendenz der Erkrankung machen kann.

Eine weitere Voraussetzung zur sinnvollen Anwendung der Untersuchungsmethode bildet die Größe der Stichprobe, da die Fehlerbreite von der Anzahl n der ausgezählten Haare abhängt (siehe Abb. 11 bis 14). Die Größe n soll ferner so gewählt werden, daß eine einfache Umrechnung in Prozentwerte möglich ist und schließlich sollte bei der Festsetzung der Stichprobengröße auch auf den Patienten Rücksicht genommen werden. Wie im statistischen Teil näher ausgeführt wird, erfüllt ein Haarstatus, der aus 50 Haaren ermittelt wird, diese Anforderungen am besten.

Unter Voraussetzung der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Haarwuchsmusters bei Mensch und Meerschweinchen und unter Berücksichtigung der obengemachten Einschränkungen, lassen sich für die Anwendung des Haarstatus am Menschen folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Der Haarstatus ist ein brauchbares Hilfsmittel in der Diagnostik von Haarerkrankungen. Man erhält damit ein Bild von der Tendenz der Krankheit, u. U. auch Aufschlüsse über die Ätiologie (MAIBACH und MAGUIRE 1964; VAN SCOTT und M. 1964a, b) und kann durch Wertung etwa pathologischer Haarwurzelformen eine Einteilung der jeweils vorliegenden Haarkerkrankheit treffen (WITZEL und BRAUN-FALCO 1963).

2. Der wahre Telogenanteil dürfte auch beim Menschen in etwa 95 % der Fälle in einem Bereich von $P \pm 2 \sqrt{\frac{1-P}{n}}$ liegen.
(P = ausgezählter Telogenprozentsatz $\cdot 10^{-2}$; n = Anzahl der ausgezählten Haare.)

D. ZUSAMMENFASSUNG

1. Anhand der vorliegenden Literatur wird der Einfluß verschiedener Hormone auf den Haarwuchs aufgezeigt.
2. Es wurde eine vom Sexualzyklus abhängige Verschiebung der Haarfollikelaktivität wahrscheinlich gemacht.
3. Die Trächtigkeit bedingte eine Synchronisation des Haarzyklus in der Telogenphase. Die nachfolgende Zunahme der Anagenhaare ruft wahrscheinlich den postpartalen Haarausfall hervor. Für Haarwuchsveränderungen während der Trächtigkeit sind aller Wahrscheinlichkeit nach mittelbar die Oestrogene verantwortlich.
4. Unter Oestrogenmedikation kam es zu qualitativ gleichen Veränderungen des Haarwachstums wie unter dem Einfluß der Trächtigkeit. Anhand einer quantitativen Auswertung dieser Veränderungen konnte gezeigt werden, daß der Haarausfall nach Oestrogenmedikation durch das Nachwachsen von Anagenhaaren bedingt ist und dieser daher als Ausdruck einer Regeneration gewertet werden muß.
5. Gleichzeitige Progesterongaben dämpften die normalerweise durch Oestrogen ausgelösten Veränderungen des Haarwuchses.
6. Für regionäre Unterschiede im Haarwuchs beim Meerschweinchen konnte keine Signifikanz gesichert werden.

7. Beim Meerschweinchen lieferte der relative Haarstatus im Rahmen einer Streubreite von $2s$ nur in 6.5 % Fehlergebnisse. Es konnte gezeigt werden, daß der wahre Haarstatus in etwa 95 % der Fälle in einem Bereich von $P \pm 2 \sqrt{\frac{1-P}{n}}$ liegt. ($P = \text{rel. Haarstatus} \cdot 10^{-2}$; $n = \text{Anzahl der ausgezählten Haare}$).
8. Bei Einhaltung bestimmter Voraussetzungen kann der relative Haarstatus als gutes Hilfsmittel für die Diagnostik menschlicher Haarerkrankungen angesehen werden.
9. In der Diskussion wird die Ansicht vertreten, daß das Effluvium postpartale und der oestrogenbedingte Haarausfall durch Glucocorticoide hervorgerufen werden.

Für die Anleitung zur statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse danke ich Herrn Dr. H. Stenger, Assistent am Statistischen Institut der Universität München, sehr herzlich.

Bei Herrn Dozent Dr. E. Weiß vom Institut für Tierpathologie der Universität München möchte ich mich für die Auswertung der histologischen Praeparate bedanken.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. Dr. K. Bosse und Herrn Dozent Dr. H. J. Bandmann für Betreuung und Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLEN, B. M., H. Bern Influence of Diethylstilbestrol upon
the Adrenal Cortex of the Guinea Pig.
Endocrinology 31 586 1942
2. APOSTOLAKIS, M., E. LUDWIG,
K. D. VOIGT Testosteron-Oestrogen- und Gonado-
tropinausscheidung bei diffuser weib-
licher Alopecie.
Kli. Wschr. 43 3 1965
3. ASDELL, S. A. Patterns of Mammalian Reproduction.
Guinea Pig pp. 386-394
II. Edition 1964
Cornell University Press. Ithaca, N. Y.
4. BACHMANN, R. Die Nebenniere.
in Hdb. mikroskop. Anat. des Menschen
Bd. VI/5
Begründet von W. v. Möllendorff
fortgeführt von W. Bargmann
pp. 732-734, 735, 675
Springerverlag Berlin 1954.
5. BAKER, B. L., W. L. WHITAKER Growth Inhibition in the Skin Following
direkt Application of Adrenal Cortical
Preparations.
Anat. Rec. 102 333 1933
6. BAKER, B. L., W. L. WHITAKER Relationship of the Adrenal Cortex to
Inhibition of Growth of Hair by
Estrogen.
Amer. J. Physiol. 159 118 1949

7. BAKER, B. L., D. J. INGLE,
CH. H. LI, H. M. EVANS
Growth Inhibition in the Skin Induced
by Parenteral Administration of
Adrenocorticotropin.
Anat. Rec. 102 313 1948
8. BANIECKI, H.
Schwangerschaftshypophyse und
Ovarialhormon.
Arch. Gyn. 134 693 1928
9. BARGMANN, W.
Histologie und mikroskopische Anatomie
des Menschen.
Die Hypophyse p. 341
Die Haare pp. 663-673
Thieme Verlag, Stuttgart 1959
10. BONDY, PH. K.
Steroid Physiology and Metabolism.
in CECIL-LOEB
Textbook of Medicine
Edited by BEESON, P. B. & W. Mc
DERMOTT
pp. 1385 ff.
Saunders, Philadelphia 1963
11. BOSSE, K.
Vergleichende Dermatologie des
Menschen und der Tiere.
Problemstellung und biologische
Voraussetzung.
Hautarzt 14 70 1963
12. BOSSE, K., W. KOSTANECKI
Die temporäre physiologische
Synchronisation des Haarzyklus beim
Meerschweinchen.
Hautarzt 15 305 1964

13. BOSSE, K., Z. BURZYNSKI
Das physiologische Haarwachstum bei
verschiedenen Meerschweinchenrassen.
Arch. klin. exp. Derm. 218 158 1964
14. BOSSE, K.
Vergleichende Untersuchungen zur
Physiologie und Pathologie des Haar-
wechsels unter besonderer Berück-
sichtigung seiner Synchronisation.
Habilitationsschrift München
15. BULBROOK, R. D.,
F. C. CHESTERMAN et al.
Some Effects of Stilboestrol in Male
Guinea Pigs.
J. Endocrinol. 13 XXXI 1956
16. BULLOUGH, W. S.
Epidermal Mitotic Activity in the
Female Mouse.
J. Endocrinol. 6 340 1949 a
17. BULLOUGH, W. S.
The Mitogenic Action of Starch and
Oestrone on the Epidermis of the
Adult Mouse.
J. Endocrinol. 6 350 1949 b
18. BULLOUGH, W. S.
Stress and Epidermal Mitotic Activity.
I. The Effect of the Adrenal Hormones.
J. Endocrinol. 8 265 1952 a
19. BULLOUGH, W. S.
Strees and Epidermal Mitotic Activity.
II. The Effect of the Sex Hormones.
J. Endocrinol. 8 365 1952 b

20. BULLOUGH, W. S.,
E. B. LAURENCE
The Mitotic Activity of the Follicle.
in MONTAGNA, W., R. A. ELLIS ed.
The Biology of Hair Growth.
pp. 171 ff.
Academic Press, N. Y. 1958
21. BUTCHER, E. O.
Oxygen Consumption of Skin and Hair
Growth after Adrenalectomy in the
White Rat.
Endocrinology 32 493 1943
22. CARTER, S. B.
The Influence of Oestrone on the
Division of Cells
J. Endocrinol. 9 19 1953
23. CARTER, S. B.
The Influence of Sex Hormones on the
Weight of Adrenal Gland in the Rat.
J. Endocrinol. 13 150 1956
24. CLAYTON, B. E., J. E. HAMMANT
Effects of Oestrogens and ACTH on the
Adrenals of the Guinea Pig Compared
with those in the Rat.
J. Endocrinol. 17 90 1959
25. CRAMER, W., E. S. HORNING
The Effect of Oestrin on the Pituitary
Gland.
Lancet 230/I 1056 1936
26. CHRISTY, N. P.
Anterior Pituitary
in CECIL-LOEB
Textbook of Medicine
Edited by BEESON, P. B. & W. Mc
DERMOTT
pp. 1343, 1348.
Saunders, Philadelphia 1963

27. DANNEEL, R., L. KAHLO
Untersuchungen über die dominant erbliche Haarlosigkeit bei der Hausmaus. (Der Verlauf des kontinuierlichen Haarwechsels bei HH⁺-Bastarden und seine Beeinflussung durch Progesteron) Z. Naturforschung 2 b 215 1947
28. DANNER, M
Über die Wirkung langdauernder peroraler Verabreichung von Follikelhormon auf die Nebenniere der weißen Maus.
Roux' Archiv f. Entwicklungsmechanik d. Organismen 140 345 1940
29. DAWSON, H. L.
A Study of Hair Growth in the Guinea Pig (*Cavia cobaya*).
Amer. J. Anat. 45 461 1930 a
30. DAWSON, H. L.
Hair Growth and Pregnancy.
Science 71 607 1930 b
31. DAWSON, H. L.
On Hair Growth: A Study of the Effect of Pregnancy on the Activity of the Follicle in the Guinea Pig (*Cavia cobaya*).
Amer. J. Anat. 53 89 1933
32. DILLAHA, C. J., St. ROTHMAN
Treatment of Alopecia Areata Totalis and Universalis with Cortisone Acetate.
J. invest. Derm. 18 5 1952
33. Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen.
pp. 132, 148-149, 150
4. Aufl. 1953

34. Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen.
Vertrauensgrenzen pp. 85 ff.
Statistik pp. 149 ff.
Steroidhormone pp. 458-461, 464.
6. Aufl. 1960
35. DRY, F. W.
The Coat of the Mouse (*Mus Musculus*)
J. Genetics 16 287 1926
36. EBLING, F. J.
Some Effects of Oestrogen on Epidermis.
J. Endocrinol. 9 XXXI 1953
37. EBLING, F. J.
Comparative and Evolutionary Aspects
of Hair Replacement.
in ROOK, A. J. & G. S. Walton ed.
Comparative Physiology and Pathology
of the Skin.
pp. 87 ff.
Blackwell Scientific Publications.
Oxford 1965.
38. ELLISON, E. T., J. C. BURCH
The Effect of Estrogenic Substances
upon the Pituitary, Adrenals and Ovary.
Endocrinology 20 746 1936

39. EVANS, H. M., M. E. SIMPSON
Choh H. Li
Inhibiting Effect of Adrenocorticotrophic
Hormone on the Growth of Male Rats.
Endocrinology 33 237 1943
40. FLESCH, P.
Hair Growth
in ROTHMAN, St. ed.
Physiology and Biochemistry of the Skin
pp. 605 ff.
University of Chicago Press 1961
41. FORBES, Th. R.
Sex Hormones and Hair Changes in Rat.
Endocrinology 30 465 1942
42. FUKUYAMA, K., B. L. BAKER
The Comparative Potency of Hydro-
cortisone Analogs in Depressing Growth
of Hair in the Rat.
J. invest. Derm. 31 327 1958
43. GREENBLATT, R. B.
V. B. MAHESH, L. C. RIGAS,
St. T. SHAPIRO
Physiologic and Clinical Aspects of
Ovarian Hormones.
Arch. Derm. (Chicago) 89 864 1964
44. HAMILTON, J. B.
Male Hormone Stimulation Is Prerequi-
site and an Incitant in Common Baldness.
Endocrinology 30 1031 1942
45. HAMMOND, J. E., F. H. A.
MARSHALL
Reproduction in the Rabbit
OLIVER & BOYD
Edinburgh 1925

46. HASKIN, D., N. LASHER,
B. A. & St. ROTHMAN
Some Effects of ACTH, Cortisone,
Progesterone and Testosterone on
Sebaceous Glands in the White Rat.
J. invest. Derm. 20 207 1953
47. HEIDERMANNS, C., J. KIRCHNER-
KÜHN
Die Ausscheidung von Wirkstoffen im
Haarn von Wild- und Nutztieren.
III. Die Ausscheidung von oestrogenen
Substanzen.
Forschungsberichte des Landes Nord-
rhein-Westfalen 1217 41-56 1964
48. HENSEL, G.
Corpus luteum Hormon und Haarwachstum.
Z. ges. exp. Med. 104 182 1939
49. HENRYSSON, St., W. O.
HASELOFF, H. J. HOFFMANN
Kleines Lehrbuch der Statistik
W. de Gruyter u. Co., Berlin 1960
50. HOOKER, CH. W., C. A. PFEIFFER
Effects of Sex Hormones upon Hair
and Sebaceous Glands in the Rat.
Endocrinology 30 1032 1942
51. HOOKER, Ch. W., C. A. PFEIFFER
Effects of Sex Hormones upon Body
Growth, Skin, Hair and Sebaceous
Glands in the Rat.
Endocrinology 32 69 1943
52. INGLE, D. J., B. L. BAKER
The Inhibition of Hair Growth by
Estrogens as Related to Adrenal
Cortical Function in the Male Rat.
Endocrinology 48 764 1951

53. JOHNSON, E. Quantitative Studies of Hair Growth in the Albino Rat.
I. Normal Males and Females.
J. Endocrinol. 16 337 1958 a
54. JOHNSON, E. Quantitative Studies of Hair Growth in the Albino Rat.
II. The Effect of the Sex Hormones.
J. Endocrinol. 16 351 1958 b
55. JOHNSON, E. Quantitative Studies of Hair Growth in Albino Rat.
III. The Role of the Adrenal Glands.
J. Endocrinol. 16 360 1958 c
56. JUNG, S Grundlagen für die Zucht und Haltung der wichtigsten Versuchstiere.
Meerschweinchen.
p. 123
G. Fischer, Stuttgart 1962
57. KELLERER, H. Statistik im modernen Wirtschafts- und Sozialleben.
Rowohlts deutsche Enzyklopädie
Bd. 103/104
Rowohlt, Reinbek 1963
58. KIM, J. H., F. HERRMANN, M. B. SULZBERGER The Effect of Plucking and of Clipping on the Growth of Hair in Guinea Pigs
J. invest. Derm. 38 351 1962
59. KLIGMAN, A. M. The Human Hair Cycle.
J. invest. Derm. 33 307 1959

- | | |
|--|--|
| 60. KLIGMAN, A. M | Pathologic Dynamics of Human Hair Loss.
A. M. A. Arch. Derm <u>83</u> 175 1961 |
| 61. KOSTANECKI, W., K. BOSSE,
L. KREMPL-LAMPRECHT | Der Einfluß des 16-Epioestriol auf den
Hauteyclus der Maus.
Arch. klin. exp. Derm. <u>217</u> 480 1963 |
| 62. LEBEDINSKY, N. G.,
A. DAUVART | Atrichosis und ihre Vererbung bei der
albnotischen Hausmaus.
Biolog. Zbl. <u>47</u> 748 1927 |
| 63. LINDNER, A. | Statistische Methoden für Naturwissen-
schaftler, Mediziner und Ingenieure.
Birkenhäuser, Basel 1951 |
| 64. LIPSCHÜTZ, A., D. JADRLJEVIC,
E. MARDONES, S. FIGUEROA,
S. GIRARDI | Comparative Antioestrogenic Potencies
of Progesterone and Esterified 17-alpha-
Hydroxy-Progesterone in the Guine Pig.
J. Endocrinol. <u>15</u> 248 1957 |
| 65. LYNFIELD, Y. L. | Effect of Pregnancy on the Human Hair
Cycle.
J. invest. Derm. <u>35</u> 323 1960 |
| 66. MAIBACH, H. I., H. C. MAGUIRE | Acute Hairloss from Drug-Induced
Abortion.
New England J. Med. <u>270</u> 1112 1964 |
| 67. MARCHIONINI, A., L. DRAESEKE | Physikalisch-chemisch nachweisbare
Veränderungen der Haare bei Haar-
krankheiten und inneren Leiden.
Derm. Wschr. (Leipzig) 107 917 1938 |

68. MARX, W., M. E. SIMPSON,
Ch. H. LI, H. M. EVANS
Antagonism of Pituitary Adrenocortico-
tropic Hormone to Growth Hormone in
Hypophysectomized Rats.
Endocrinology 33 102 1943
69. MATHER, K.
Statistische Analysen in der Biologie.
Übersetzung von A. Zellner nach der
2. Aufl.
Springer, Wien 1946
70. MEITES, J.
Relation of Food Intake to Growth-
Depressing Action of Natural and
Artificial Estrogens.
Am. J. Physiol. 159 281 1949
71. MÖLLENDORFF, W. v.
Mitoseschädigung durch Geschlechts-
hormone und das Tumorproblem.
Schweiz. Med. Wschr. 71 329 1941
72. MOHN, M. P.
The Effect of Different Hormonal
States on the Growth of Hair in Rats.
in MONTAGNA, W. & R. A. ELLIS ed.
The Biology of Hair Growth.
pp. 335 ff.
Academic Press, N. Y. 1958
73. MORETTI, G.
Das Haar.
in STÜTTGEN, G. ed.
Die normale und pathologische
Physiologie der Haut.
p. 527
Fischer, Stuttgart 1965

74. MORILL, S. D., F. HERMANN Influence of Systemically Administered
Cortisone on Hair Growth in Mice.
J. invest. Derm. 37 243 1961
75. PINTO, R. M Accion del ovario sobre la suprarenal.
Diss. Buenos Aires 1941
zit. n ALLEN, B., H. Bern in
Endocrinology 31 586 1942
76. RALL, E. P., I. GRAEF Stimulating Effect of Adrenalectomy
on Hair Growth and Melanin Deposition
in Black Rats Fed Diets Adequat and
Deficient in the Filtrate Factors of
Vitamin B₁.
Endocrinology 32 1 1943
77. RENNELS, E. G., W. P. CALLAHAN The Hormonal Basis for Pubertal
Maturation of Hair in the Albino Rat.
Anat. Rec. 135 21 1959
78. REIN, H., M. SCHNEIDER Einführung in die Physiologie des Menschen.
p. 408
Springer, Berlin 1960
79. RICHTER, R. Die Haare,
in MARCHIONINI, A. Herausg.
Hdb. Haut- u. Geschlechtskrankh.
Ergänzungswerk Bd. I/3
pp. 354, 359 ff.
Springer, Berlin 1963

80. ROMEIS, B.
Hypophyse.
in MÖLLENDORFF, W. v. Herausg.
Hdb, mikroskop, Anat, d, Menschen.
Bd. VI/3
pp. 122,
Springer, Berlin 1940
81. ROTHMAN, St.
Circulation and Vascular Reactions
in ROTHMAN, St. ed.
Physiology and Biochemistry of the Skin
pp. 102-103, 217, 220
University of Chicago Press 1961
82. Van SCOTT, E. J.
R. P. REINERTSON
Detection of Radiation Effects
on Hair Roots of the Human Scalp.
J. invest. Derm. 29 205 1957 a
83. Van SCOTT, E. J., R. P.
REINERTSON, R. STEINMÜLLER
The Growing Hair Roots of the
Human Scalp and Morphologie
Changes there in Following Amethopter -
in Therapy
J. invest. Derm. 29 197 1957 b
84. SMITH, P. E.
Hypophysectomy and a Replacement
Therapy in the Rat.
Amer. J. Anat. 45 205 1930
85. SNOW, J. S., R. W. WHITEHEAD
Relationship of the Hypophysis to Hair
Growth in the Albino Rat.
Endocrinology 19 88 1935

86. SCHWANITZ, J. Untersuchungen zur Morphologie und Physiologie des Haarwechsels beim Hauskaninchen.
Z. Morphologie u. Ökologie d. Tiere.
33 496 1937
87. STRANGEWAYS, D. H. The Study of the Conditions and Factors Affecting Hair Growth in the Guinea Pig
J. agric. Sci. 23 359 1933 a
88. STRANGEWAYS, D. H. The Effect of Pregnancy on Hair Growth and Shedding in the Guinea Pig.
J. agric. Sci. 23 375 1933 b
89. TEPPERMAN, J., F. L. ENGEL, C. N. H. LONG A Review of Adrenal Cortical Hypertrophy.
Endocrinology 32 380 - 384 1943
90. THORN, G. W. Adrenal Cortex.
in CECIL-LOEB
Textbook of Medicine
BEESON, P. B., W. McDERMOTT ed.
p. 1399
Saunders, Philadelphia 1963
91. TRENTIN, J. J., J. DeVITA, W. U. GARDNER Effect of Moderate Doses of Estrogen and Progesterone on Mammary Growth and Hair Growth in Dogs.
Anat. Rec. 112 398 1952

92. WATTENWYL, H. v.
Die Wirkung subcutan implantierter Oestradioltabletten auf das Haarkleid des Meerschweinchen.
Schweiz. Med. Wschr. 71 131 1941
93. WELLS, G. C.
Connective-Tissue Ground Substance, in ROTHMAN, St. ed.
Physiology and Biochemistry of the Skin p. 441
University of Chicago Press 1961
94. WETZSTEIN, R.
Die Hypophyse der Maus bei langdauernder peroraler Verabreichung geringer Mengen von Follikelhormon, ihr besonderes Verhalten bei gleichzeitig auftretender Degeneration der Nebenniere.
Roux' Arch. Entwicklungsmechanik d. Organismen 140 379 1940
95. WHITAKER, W. L., B. L. BAKER
A Comparision of the Direct Action of Estrogen and Adrenal Cortical Extracts on Growth of Hair in the Rat.
J. invest. Derm. 17 69 1951
96. WHITAKER, W. L.
Local Inhibition of Hair Growth in the Guinea Pig by Topical Application of alpha-Estradiol
Anat. Rec. 124 447 1956
97. WHITELEY, H. J., H. B. STONER
The Effect of Pregnancy on the Human Adrenal Cortex.
J. Endocrinol. 14 325 1957

98. WHITELEY, H. J.
Studies on Hair Growth in the Rabbit.
J. Anat. (London) 92 563 1958
99. WHITELEY, H. J.
The Effect of Adrenalectomy and Adrenocortical Hormones on the Hair Growth Cycle in the Rabbit and Rat.
J. Endocrinol. 17 167 1958
100. WITZEL, M., O. BRAUN-FALCO
Über den Haarwurzelstatus am menschlichen Capillitium unter physiologischen Bedingungen.
Arch. klin. exp. Derm. 216 221 1963
101. WOLFE, J. M., C. S. CHADWICK
Quantitative Studies on the Structural Changes Induced in the Anterior Hypophysis by Injections of Oestrin.
Endocrinology 20 503 1936
102. ZONDEK, B.
The Inhibitory Effect of Follicular Hormone on the Anterior Lobe of the Pituitary Gland.
Lancet I 10 1936

F. LEBENS LAUF

Am 22. Juli 1940 wurde ich als Sohn der Eheleute Fritz Elchlepp und Ursula, geborene Reinecke in München geboren.

Vom 6. bis 10. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule, vom 10. bis 19. Lebensjahr das Alte Realgymnasium in München, wo ich am 15.7.1959 die Reifeprüfung bestand.

Während des Wintersemesters 1959/60 betrieb ich an der Universität München naturwissenschaftliche Studien. Ab Sommersemester 1960 wandte ich mich jedoch der Medizin zu, legte nach zwei Semestern das Vorphysikum und nach fünf Semestern das Physikum ab. Während des folgenden Semesters war ich an der Universität Hamburg eingeschrieben und vom 7. bis 12. Semester wieder an der Universität München.

